UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D. SSA.
CURSO UNICO DE ESPECIALIZACIONES MEDICAS

"OBESIDAD: TRATAMIENTO ANOREXIGENICO"

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PRESENTA:

DRA. ELIZABETH VAZQUEZ SORIA

TUTOR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS:
DR. CESAR RIVERA BENITEZ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

MEXICO, D.F. 2001

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS.

A mis padres: Maria y Manuel.
Por hacer de mi todo lo que soy ahora y siempre

A mis hermanas: Angélica, Melissa, Tatiana, Conchita.
Por brindarme siempre su gran apoyo.

Al Dr. César Rivera Benítez.
Por su enseñanza y amistad durante estos años.

INDICE.

INTRODUCCIÓN 1

OBESIDAD· CONCEPTO Y DEFINICION 3

EPIDEMIOLOGIA 3

FISIOPATOLOGÍA 4

METODOS PARA DIAGNOSTICAR Y MEDIR LA OBESIDAD 10

CLASIFICACION 12

ANTECEDENTES 17

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD 19

USO CLINICO DE FARMACOS PARA TRATAR LA OBESIDAD 34

OTRAS MEDIDAS DE TRATAMIENTO 35

CONCLUSION 37

BIBLIOGRAFIA 38

I.-INTRODUCCIÓN

La obesidad es un padecimiento crónico que afecta a gran parte de la población contándose en las primeras causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, en la pasada década esta se ha incrementado substancialmente.

La obesidad contribuye a muchos efectos adversos en la salud incluyendo diabetes no insulinodependiente, enfermedad cardiovascular y muchas otras causas de mortalidad, se ha estimado que contribuye a trescientas mil muertes al año relacionado con diferentes patologías las cuales podrían ser prevenibles o tratadas. Aunado a esto el costo económico excede al gasto medico en los Estados Unidos se ha reportado mas de 68 billones de dólares al año en México no existen datos económicos, estos gastos relacionados con tratamientos infructuosos por ser considerada una enfermedad crónica.

Muchos medicos y pacientes actualmente aun se encuentran confusos acerca del uso apropiado del manejo de drogas en el tratamiento de obesidad, la mayoría de medicamentos descritos desde 1950 fueron anfetaminas con un uso indiscriminado y con alto índice de adicción. El tratamiento medico que incluye dieta y ejercicio son actualmente los aceptados entre 1973 y 1996 El Food And Drug Administration (FDA) aprobó el uso de fenfluramina hidroclorada y resina de fentermina lo cual fue extraordinariamente importante en los pacientes y en los medicos siendo descontinuados posteriormente por los efectos colaterales. [1]

La obesidad es un complejo multifactorial con un exceso de grasa corporal con aumento en los factores de riesgo para la sociedad incrementándose actualmente en mujeres y niños que requieren cambios en los estilos de vida y la eliminación de las barreras sociales para estos cambios, el tratamiento requiere siempre un aprovechamiento de la dieta y nutrición actividad física regular y cambios en su vida diaria, con énfasis en un manejo a largo tiempo para una reducción permanente. Los medicos y otros profesionales de la salud juegan un rol importante en la promoción de las

medidas preventivas y cambios en el estilo de vida, identificando y tratando comorbilidades así como programas para reducción de peso efectivos [2]. En adición la farmacoterapia adjunta juega un papel importante en la rutina del manejo medico de obesidad [3]

Los avances de la reducción de peso y por lo tanto en factores de riesgo para la salud incluyen dieta balanceada con restricción de carbohidratos y grasas aunque estas son discutidas. Los diferentes nutrientes acordes a la densidad, sabor, y a la saciedad y otros efectos termogénicos contribuyen a fallas en el tratamiento y a frustración. [4]

De acuerdo a lo anterior se debe considerar a la obesidad como un padecimiento de suma importancia, como una enfermedad crónica que requiere tratamiento medico de por vida Debiendo el Medico Internista el capacitado para su diagnostico y tratamiento. De ahí la necesidad de una revisión actual acerca de este tema.

OBESIDAD· CONCEPTO Y DEFINICIÓN

La definición de obesidad tradicionalmente se define como un aumento en la proporción de tejido adiposo corporal crónica y recidivante existiendo una importante relación con alteraciones metabólicas y fisiológicas que tal vez se relacionen con deterioro de la salud del individuo [5,6] Es bien conocido que un incremento de peso se relaciona con alteraciones cardiovasculares, gastrointestinales y alteraciones metabólicas.[7]

La obesidad no es un problema reciente, desde principios del siglo, se ha relacionado con mayor o menor mortalidad y en la actualidad ala obesidad se le considera una pandemia debido a su prevalencia en todas las regiones del mundo considerándose durante mucho tiempo como un problema exclusivo de los países; industrializados lo cual no es del todo cierto ya que muchas personas que presentan el problema viven en zonas subdesarrolladas.[8]

EPIDEMIOLOGIA·

Un Problema de evaluar si una enfermedad es un problema de salud publica es analizando su frecuencia y distribución con relación al tiempo en el que la información se obtuvo, al tipo de personas que se estudio y al lugar en que habitualmente viven, pero tradicionalmente la obesidad no es considerada como una enfermedad se le toma solo como condición predisponerte para el desarrollo de otros padecimientos; por ello no se registra como diagnostico La tendencia actual es reconocerla como una enfermedad crónica que constituye un importante problema de salud en México y en el ámbito mundial. Aunque no existe una definición operativa totalmente consensada, la definición implica la presencia de grasa corporal donde sujetos dentro de los limites de peso y de IMC considerados normales, pueden presentar un exceso de grasa corporal y masa muscular escasa incrementando los factores de riesgo para su salud inherentes ala obesidad. El consenso nacional de obesidad propone que en nuestro país se considere obeso a quien tenga in índice de masa corporal ≥ a 27(4) En México la prevalencia varia según la regional de estudio 10% en la zona rural, 12% en zonas suburbanas y 30% en el área urbana. Considerando como indicador un índice de masa corporal mayor de 30 En la ciudad de México se alcanzan niveles de hasta 36% en las mujeres entre 50 y 69 años de edad del estado socioeconómico inferior, 22.2% en varones entre 40 y 49 años del estrato socioeconómico inferior y de 22.2% en varones de entre 40 y 49 años del estrato socioeconómico superior. [9] Fanghänel y colaboradores en un estudio en personal del Hospital general de México en 1997

OBESIDAD. CONCEPTO Y DEFINICIÓN

La definición de obesidad tradicionalmente se define como un aumento en la proporción de tejido adiposo corporal crónica y recidivante existiendo una importante relación con alteraciones metabólicas y fisiológicas que tal vez se relacionen con deterioro de la salud del individuo [5,6] Es bien conocido que un incremento de peso se relaciona con alteraciones cardiovasculares, gastrointestinales y alteraciones metabólicas.[7]

La obesidad no es un problema reciente, desde principios del siglo, se ha relacionado con mayor o menor mortalidad y en la actualidad ala obesidad se le considera una pandemia debido a su prevalencia en todas las regiones del mundo considerándose durante mucho tiempo como un problema exclusivo de los países, industrializados lo cual no es del todo cierto ya que muchas personas que presentan el problema viven en zonas subdesarrolladas [8]

EPIDEMIOLOGIA

Un Problema de evaluar si una enfermedad es un problema de salud publica es analizando su frecuencia y distribución con relación al tiempo en el que la información se obtuvo, al tipo de personas que se estudio y al lugar en que habitualmente viven, pero tradicionalmente la obesidad no es considerada como una enfermedad se le toma solo como condición predisponerte para el desarrollo de otros padecimientos; por ello no se registra como diagnostico La tendencia actual es reconocerla como una enfermedad crónica que constituye un importante problema de salud en México y en el ámbito mundial. Aunque no existe una definición operativa totalmente consensada, la definición implica la presencia de grasa corporal donde sujetos dentro de los límites de peso y de IMC considerados normales, pueden presentar un exceso de grasa corporal y masa muscular escasa incrementando los factores de riesgo para su salud inherentes ala obesidad. El consenso nacional de obesidad propone que en nuestro país se considere obeso a quien tenga in índice de masa corporal ≥ a 27(4) En México la prevalencia varia según la regional de estudio 10% en la zona rural, 12% en zonas suburbanas y 30% en el área urbana. Considerando como indicador un índice de masa corporal mayor de 30. En la ciudad de México se alcanzan niveles de hasta 36% en las mujeres entre 50 y 69 años de edad del estado socioeconómico inferior, 22.2% en varones entre 40 y 49 años del estrato socioeconómico inferior y de 22.2% en varones de entre 40 y 49 años del estrato socioeconómico superior. [9] Fanghänel y colaboradores en un estudio en personal del Hospital general de México en 1997

incluyendo a 1620 mujeres y 843 varones, con edades entre los 16 y 65 años, cuyas ocupaciones eran diversas, evaluando obesidad, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia. Llamando la atención la relativamente baja frecuencia de obesidad si se toma como base un IMC mayor de 30; siendo en mujeres del 14 5% y varones de 11.5% Otro aspecto interesante es que en contra del presentado en otros estudios, la prevalencia de obesidad no disminuye en los grupos de mayor edad, en ambos sexos las prevalencias más altas están en los grupos de más edad, 61 a 65 años, siendo de 27,2% para mujeres y de 23 2 % para varones. Concluyendo que la obesidad tiene alta prevalencia en nuestro país y representa un problema de salud pública al que debe enfentrarse con estrategias preventivas, educativas y terapéuticas que tomen en cuenta las variaciones regionales, tanto desde el punto de vista biológico como cultural. [10]

En 1994 una encuesta nacional de salud en los EUA se muestra que a pesar de los esfuerzos por disminuir la prevalencia de la obesidad, a partir de 1988 hubo un aumento del 8%, definido el exceso de peso como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 29 4 en varones y de 27.3 en mujeres actualmente se encuentran cada vez más alejados en sus esfuerzos por disminuir la prevalencia de esta enfermedad. [11]

La obesidad es una enfermedad poco comprendida entre los médicos en general y en especial en él medico internista, ya que son complejas las variables con las que se relaciona. Al igual que otras enfermedades crónicas las estrategias de tratamiento deben considerarse a largo plazo. En pacientes con diabetes o hipertensión, no se piensa que el problema pueda resolverse en un tiempo determinado, más bien se considera que estarán bajo tratamiento durante toda su vida; en el caso del tratamiento de la obesidad debe preservarse este mismo enfoque, el problema principal radica en la gran variedad de tratamientos médicos para esta patología de aquí la importancia de una revisión de los métodos de tratamiento farmacológicos existentes en la actualidad a fin de determinar cuales son los riesgos y beneficios de estos para los pacientes afectados por esta patología.

FISIOPATOLOGÍA:

Durante muchos años, estuvo arraigada la creencia de que había personas obesas que no podían bajar de peso a pesar de no comer La primera ley de la termodinámica implica que la energía no se crea ni se destruye, solo se

incluyendo a 1620 mujeres y 843 varones, con edades entre los 16 y 65 años, cuyas ocupaciones eran diversas, evaluando obesidad. diabetes mellitus, hipertrigliceridemia. Llamando la atención la relativamente baja frecuencia de obesidad si se toma como base un IMC mayor de 30; siendo en mujeres del 14.5% y varones de 11.5%. Otro aspecto interesante es que en contra del presentado en otros estudios, la prevalencia de obesidad no disminuye en los grupos de mayor edad, en ambos sexos las prevalencias más altas están en los grupos de más edad, 61 a 65 años, siendo de 27,2% para mujeres y de 23.2 % para varones. Concluyendo que la obesidad tiene alta prevalencia en nuestro país y representa un problema de salud pública al que debe enfentrarse con estrategias preventivas, educativas y terapéuticas que tomen en cuenta las variaciones regionales, tanto desde el punto de vista biológico como cultural. [10]

En 1994 una encuesta nacional de salud en los EUA se muestra que a pesar de los esfuerzos por disminuir la prevalencia de la obesidad, a partir de 1988 hubo un aumento del 8%, definido el exceso de peso como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 29.4 en varones y de 27.3 en mujeres actualmente se encuentran cada vez más alejados en sus esfuerzos por disminuir la prevalencia de esta enfermedad. [11]

La obesidad es una enfermedad poco comprendida entre los médicos en general y en especial en él medico internista, ya que son complejas las variables con las que se relaciona. Al igual que otras enfermedades crónicas las estrategias de tratamiento deben considerarse a largo plazo. En pacientes con diabetes o hipertensión, no se piensa que el problema pueda resolverse en un tiempo determinado, más bien se considera que estarán bajo tratamiento durante toda su vida; en el caso del tratamiento de la obesidad debe preservarse este mismo enfoque, el problema principal radica en la gran variedad de tratamientos médicos para esta patología de aquí la importancia de una revisión de los métodos de tratamiento farmacológicos existentes en la actualidad a fin de determinar cuales son los riesgos y beneficios de estos para los pacientes afectados por esta patología.

FISIOPATOLOGIA:

Durante muchos años, estuvo arraigada la creencia de que había personas obesas que no podían bajar de peso a pesar de no comer La primera ley de la termodinámica implica que la energía no se crea ni se destruye, solo se

transforma. Un paciente que no disminuye de peso deja ver que su gasto de energía es igual a lo que consume. (Cuadro 1) La primera forma de energía potencial almacenada en el cuerpo es la grasa triglicéridos. La cantidad de triglicéridos acumulada en el tejido adiposo es la suma durante el tiempo de las diferencias entre la entrada de energía y el gasto de la misma (principalmente restando la dada por la actividad física y el metabolismo) Aunque el mecanismo homeostático tiende a quedarse con la diferencia con un acumulación a largo tiempo y los diferentes estilos de dieta y sedentarismo promueven esto. El grado de control es dado por efectos coordinados en la entrada de energía y el gasto mediado por mecanismos endocrinos y neurales para el tejido adiposo y sistemas endocrino, neurológico y gastrointestinal y son integrados por el sistema nervioso central donde muchas señales aferentes reflejan el estado nutricional del organismo actuando en un pequeño número de sistemas hipotálamicos, que en turno afectan ala vía eferente para regular la energía que entra y que es gastada.[12]

Cuadro 1 Mecanismos de regulación en el control de peso.

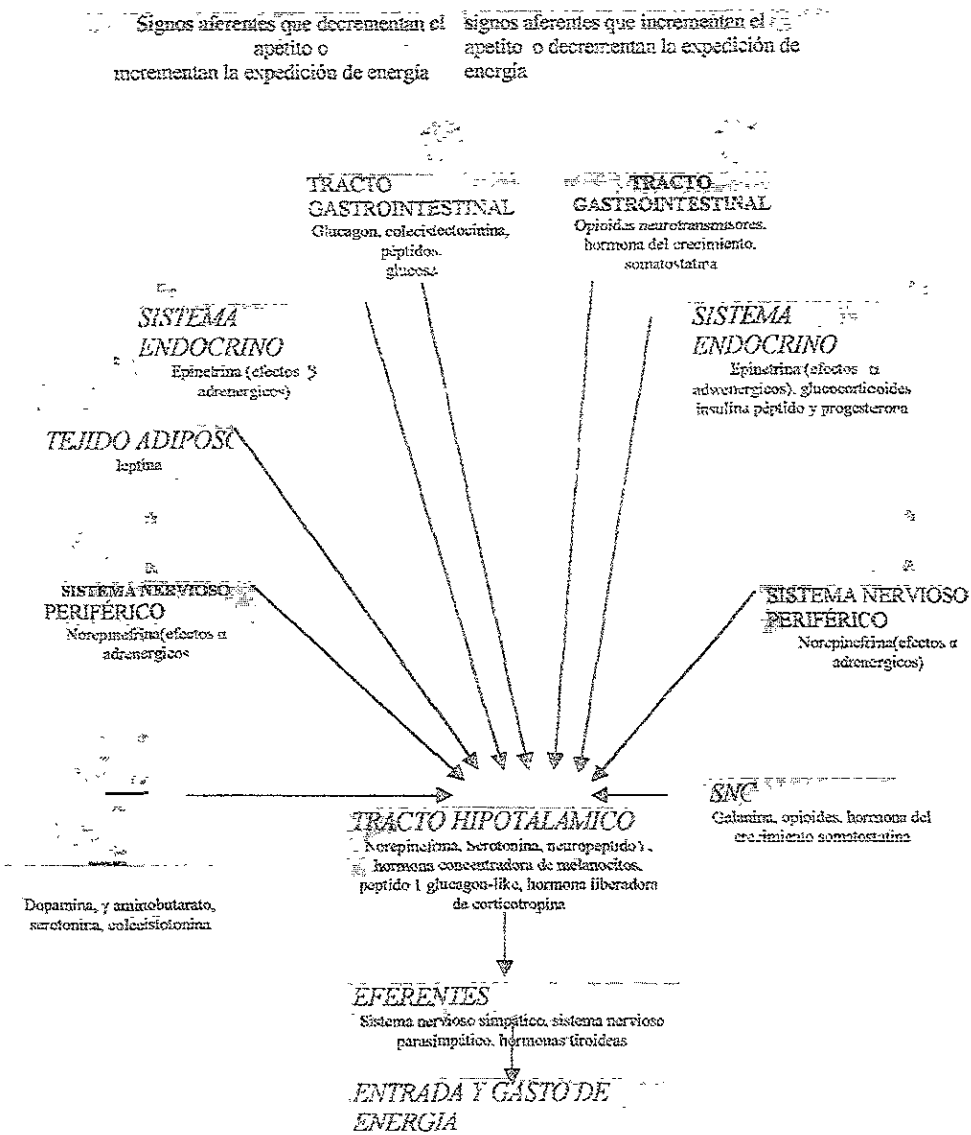
AUMENTO DE PESO	*↑EN LA EXPEDICIÓN DE 24 HRS DE ENERGÍA* *↑LA EXPEDICIÓN DE ENERGÍA DURANTE LA ACTIVIDAD FÍSICA* *↑TERMOGENESIS* *↑TRIYODOTIRONINA* *↑TONO NERVIOSO SIMPATICO* *↑EL TONO DEL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO*
PESO USUAL	*↓ DE EXPEDICIÓN DE ENERGÍA EN 24 HORAS* *↓ DE EXPEDICIÓN DE ENERGIA DURANTE LA ACTIVIDAD FÍSICA* *↓ENERGÍA RESTANTE* *↓TRIYODOTIRONINA* *↓ TONO DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO* *↓DEL TONO DEL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO*
DISMINUCIÓN DE PESO	

TOMADO DE ROSEMBAUM PAG. 396 FIG. 1 NEJM AGOSTO 71,1997

El Núcleo arqueado y paraventricular del hipotálamo ventromedial son parte del sistema integrador en la composición corporal controlando el

almacenamiento y gasto de energía. (Figura 1)

Figura 1. Mecanismos de integración para el control, gasto y almacenamiento de energía



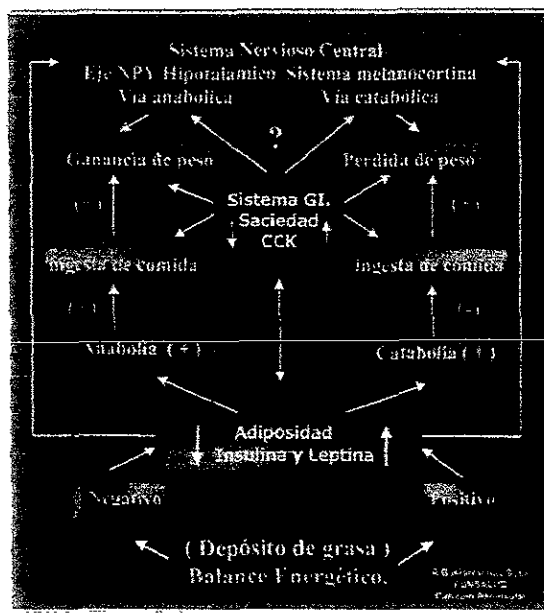
TOMADO DE ROSEMBAUM PAG.396 FIG.1 NEJM AGO. 71 1997

El estímulo neural aferente (vágal y catecolaminergico) y el estímulo hormonal Ej. Insulina colecistocinina, leptina y glucocorticoides son recibidos a nivel de hipotálamo, modulando la reacción de peptidos mediando el efecto de entrada de alimento y señales eferentes al hipotálamo - hipofisis (resultando en una mediación endocrina para esta disposición) y el sistema nervioso autonómico (resultando en expedición de energía y liberación de insulina. En ratas las lesiones en el hipotálamo ventromedial resultan en hiperinsulinemia, hiperfágia e hipometabolismo. La resultante obesidad es mantenida por inapropiados ajustes ala entrada y gastro de energía regulando el peso corporal. Los modelos animales ayudan a explicar la fisiopatogénesis de la obesidad, tres modelos animales tienen mutaciones que llevan ala obesidad: El ratón obeso ob / ob, el ratón diabético db /db y la rata obesa fa / fa. El gen del ratón Ob. es similar al del humano y codifica una proteína llamada leptina, la cual se produce en el tejido adiposo y tiene como fin estimular el centro de la saciedad a nivel del hipotálamo.[13]
Los modelos epidemiológicos expresan que existe un gen " ahorrador " este gen tendría la capacidad de depositar grasa en el organismo de una manera eficiente durante los periodos de abundancia de los alimentos; la expresión de este gen estaría mediada por insulina y así los habitantes de zonas donde se producen periodos de hambruna al modificar su estilo de vida aumentarían de peso.
Yamada y colaboradores en un estudio observaron que existe una translocacion cinco prima de la región del gen para el receptor beta 2 adrenergico determinado por una secuencia de PCR directa identificando dos sitios polimorficos de translocación a nivel del cromosoma 20 la asociación de este polimorfismo con la obesidad es un desequilibrio por translocación del codon 16 y el codon 27 sobretodo en sujetos homocigotos esto puede significar aumento en sujetos obesos pero a pesar de esto el incremento en la frecuencia de la variante de estos hálelos solo se demostró en pacientes diabéticos obesos, la asociación se atribuyo a un alto grado de obesos en el grupo de los diabéticos pero se ha asociado con una predisposición genética a la obesidad y desordenes metabólicos.[14]
El gen para el receptor de melanocortina 4 (MC4-R) ha sido implicado en la regulación del peso recientemente dos grupos independientes reportaron mutaciones por translocacion asociadas a una forma dominante de obesidad Se estudio la región que codifica para el MC4-R entre 106 adolescentes y niños extremadamente obesos 52 de los individuos fueron normales 51 se relacionaron con anorexia nervosa y 27 con bulimia nervosa, la mutación severa fue identificada incluyendo translocaciones como es la delecion del

brazo corto del cromosoma 4 (codon 211) resultando en translocaciones con falla en la formación de proteínas esta mutación se asume con una asociación inherente a obesidad mórbida en humanos heterocigotos para la delecion la mutación de la posición 35 MC4-R fue detectado en 2 obesos y ocasiono falla en la síntesis de proteínas en ambos casos Tyr-35 y Asp-37-val fueron transmitidos por rama materna, un obeso masculino tubo mutaciones a nivel Ser-30-Phe, Gli-252- Ser. Cuatro diferentes mutaciones fueron detectadas en otros cuatro varones estas solo fueron encontradas en individuos extremadamente obesos, en conclusión los datos que indican mutaciones MC4-R no son comunes pero soportan la evidencia inherente de dominios para la obesidad.[15]

El modelo genético no es suficiente para explicar el problema de la obesidad, por lo que se ha considerado el tipo de macro nutrimento predominante en la alimentación. Quienes ingieren mayor cantidad de grasas tienden a disminuir su oxidación; en cambio aumentan su oxidación al ingerir mayor cantidad de proteínas o carbohidratos.

Figura 2: Regulación del balance energético a corto y largo plazo.



tomado de Lisardo Vargas Ancona, Obesidad en México, 1999 Lamina 14

En los pacientes obesos se ha demostrado resistencia hipotalámica ala leptina. La cual esta codificada por el gen Lep y es secretada y sintetizada

por el tejido adiposo y es un potencial mediador aferente para el deposito de grasa. La administración en el sistema intracerebroventricular de leptina reduce el apetito e incrementa el gasto de energía, resultando en una reducción de grasa corporal y mejoria de la resistencia ala insulina en ratones ob/ob. Dosis altas de leptina tienen efectos similares en animales no obesos. La expresión de leptina en el tejido adiposo es incrementada por insulina, glucocorticoides y estrogenos y es deprimida por agonistas β adrenergicos y posiblemente por andrógenos y probablemente contribuye a la homeostasis de energía probablemente por el decremento de neuropeptido Y o bloqueando la acción de los estimulantes del apetito. En humanos las concentraciones en plasma se incrementan en forma directa con la proporción de grasa corporal y la expresión del gen es proporcional al volumen de adipositos En sujetos no obesos la concentración de leptina en líquido cefalorraquideo es cerca del 5% de la concentración plasmatica, en sujetos obesos el porcentaje es menor aparentemente a causa de la saturación del sistema que media la transferencia de leptina al plasma y probablemente refleje un grado de resistencia ala leptina. Durante la reducción de peso los niveles de leptina en plasma y la expresión del gen mRNA de leptina en el tejido adiposo son reducidos a niveles que predicen un cambio en la cantidad de grasa corporal [16] La hiperlipidemia en obesidad esta asociada con complicaciones metabólicas no se ha visto asociada con diabetes y con hipercortisolismo o con otra dislipidemia los resultados equivocados de la asociación de leptina con componentes del síndrome metabólico.[17]

Se han identificado delecion de tres aminoácidos en el receptor Alpha2B-adrenergicos que se ha asociado con una reducción en el índice basal metabólico en sujetos obesos que media parte de las acciones de las catecolaminas noradrenalina y adrenalina en reducción del balance energético. La secuencia que codifica para este adreno receptor fue estudiada en 54 obesos no diabéticos por técnica de Pcr encontrándose delecion de tres ácidos glutámicos para un elemento repetido de ácido glutámico (Glu X 12 aminoácidos 297 al 309) presentes en estos el índice metabólico basal determinado por calorimetría indirecta y ajustado para el índice de masa corporal y la cantidad de grasa, sexo y edad fue de 94 cal. , por día. Este polimorfismo en el receptor alpha 2B explica la variación en el índice metabólico basal en la población obesa contribuyendo a la patogénesis de la obesidad.[18, 19]

Otro medidor importante en la fisiopatogenia de la enfermedad es el neuropeptido Y con señales aferentes que reflejan el estado nutricional del organismo por el sistema nervioso central y periférico además de sistema gastrointestinal y endocrino. Este es sintetizado por celula del núcleo

arqueado del hipotalamo y transportado axonalmente al núcleo paraventricular donde existen concentraciones altas. Se ha demostrado que es un potente estimulante del apetito y es incrementado por insulina y glucocorticoides y disminuye por leptina y estrogenos. Los modelos epidemiológicos expresan que existe un gen " ahorrador " este gen tendría la capacidad de depositar grasa en el organismo de una manera eficiente durante los periodos de abundancia de los alimentos; la expresión de este gen estaría mediada por insulina y asi los habitantes de zonas donde se producen periodos de hambruna al modificar su estilo de vida aumentarían de peso.
El modelo genético no es suficiente para explicar el problema de la obesidad, por lo que se ha considerado el tipo de macro nutrimento predominante en la alimentación. Quienes ingieren mayor cantidad de grasas tienden a disminuir su oxidación, en cambio aumentan su oxidación al ingerir mayor cantidad de proteínas o carbohidratos. Un serio problema consiste en como determinar la prevalencia de la obesidad en personas de baja estatura ya que estos no se pueden incluir en las tablas ya existentes debido a que su estatura no esta contemplada en dichas tablas. En la ciudad de México se ha demostrado que existe una correlación directa entre el grado de obesidad y la hiperinsulinemia aumentando los factores de riesgo para la enfermedad coronaria. existiendo además valores elevados de péptido C en el tipo de obesidad llamado androide se nota una menor depuración hepática de insulina y parece que los ácidos grasos tienen una participación preponderante en este proceso.[20]

METODOS PARA DIAGNOSTICAR Y MEDIR LA OBESIDAD.

Una persona con suficiente entrenamiento y que utiliza la simple inspección para diagnosticar la obesidad puede tener un error de aproximadamente 5%: Aunque esta técnica es sencilla, no representa un método exacto y preciso y menos puede medir la magnitud del problema En la practica clínica resultan recomendables las mediciones basadas en la talla, el peso y el grosor de los pliegues cutáneos; esta ultima medición esta sujeta a mayor error.

El grado de obesidad puede expresarse de dos maneras diferentes: como porcentaje de sobrepeso o como peso relativo. En ambas se utiliza el peso actual del paciente y este se divide entre el peso sugerido por la tabla y finalmente se multiplica por 100. El problema de expresar el grado de obesidad como porcentaje radica en que la relación entre la grasa y la masa

arqueado del hipotalamo y transportado axonalmente al núcleo paraventricular donde existen concentraciones altas. Se ha demostrado que es un potente estimulante del apetito y es incrementado por insulina y glucocorticoides y disminuye por leptina y estrogenos. Los modelos epidemiológicos expresan que existe un gen " ahorrador " este gen tendría la capacidad de depositar grasa en el organismo de una manera eficiente durante los periodos de abundancia de los alimentos, la expresión de este gen estaría mediada por insulina y así los habitantes de zonas donde se producen periodos de hambruna al modificar su estilo de vida aumentarían de peso.
El modelo genético no es suficiente para explicar el problema de la obesidad, por lo que se ha considerado el tipo de macro nutrimento predominante en la alimentación Quienes ingieren mayor cantidad de grasas tienden a disminuir su oxidación; en cambio aumentan su oxidación al ingerir mayor cantidad de proteinas o carbohidratos. Un serio problema consiste en como determinar la prevalencia de la obesidad en personas de baja estatura ya que estos no se pueden incluir en las tablas ya existentes debido a que su estatura no esta contemplada en dichas tablas. En la ciudad de México se ha demostrado que existe una correlación directa entre el grado de obesidad y la hiperinsulinemia aumentando los factores de riesgo para la enfermedad coronaria. existiendo además valores elevados de péptido C en el tipo de obesidad llamado androide se nota una menor depuración hepática de insulina y parece que los ácidos grasos tienen una participación preponderante en este proceso.[20]

METODOS PARA DIAGNOSTICAR Y MEDIR LA OBESIDAD.

Una persona con suficiente entrenamiento y que utiliza la simple inspección para diagnosticar la obesidad puede tener un error de aproximadamente 5%: Aunque esta técnica es sencilla, no representa un método exacto y preciso y menos puede medir la magnitud del problema En la practica clínica resultan recomendables las mediciones basadas en la talla, el peso y el grosor de los pliegues cutáneos; esta ultima medición esta sujeta a mayor error.

El grado de obesidad puede expresarse de dos maneras diferentes: como porcentaje de sobrepeso o como peso relativo. En ambas se utiliza el peso actual del paciente y este se divide entre el peso sugerido por la tabla y finalmente se multiplica por 100. El problema de expresar el grado de obesidad como porcentaje radica en que la relación entre la grasa y la masa

libre de grasa corresponden a una proporción de 75 y 25 respectivamente. Los índices se utilizan con el fin de determinar algunas relaciones que se representan con un solo número. El IMC (índice de masa corporal o índice de Quelet) representa la relación elevada al cuadrado entre el peso en kilogramos y la altura en centímetros. Tiene la ventaja de que sus dos componentes se pueden medir con facilidad y gran precisión. Para el diagnóstico de la obesidad, el índice de masa corporal ofrece una estimación indirecta, pero accesible, validada por diversos estudios que demuestran que aumenta la morbilidad al incrementarse los valores del índice. Actualmente se acepta por la OMS que el índice de masa corporal mayor de 25 kgs / m2 es diagnostico de obesidad. En su segunda reunión el consenso nacional de obesidad sugirió que se definiera ala obesidad en la población mexicana con IMC mayor de 27 kgs / m2 y que en personas mayores de 1.40 metros fuera de 25 kgs / m2 No se estableció diferencia entre sexos. La utilidad diagnostica del IMC se demuestra cuando se utiliza un nivel de corte de 30 kgs / m2 y su sensibilidad resulta del 43 6% y la especificidad cercana al 100% Sin embargo, la sensibilidad es de 78.6% y la especificidad es de 69.8% al utilizar el nivel de corte de 25 kgs / m2 para varones En las mujeres al utilizar un nivel de corte de 23 kgs / m2, la sensibilidad obtenida es de 81.4% y la especificidad es de 84 4%. En este índice es de 5% el error estándar de la estimación de grasa corporal.
Garrow sugiere la siguiente clasificación por clases, con base en el IMC, la cual es aceptada por la OMS:

Bajo de peso menos de 18.5 kgs /m2.
Rango normal· 18 5 a 24 kgs / m2.
Clase I (sobrepeso): 25 a 29.9 kgs / m2
Clase II a (obeso) 30 0 a 34.9 kgs / m2
Clase II b (obeso): 35 0 a 39.9 kgs / m2.
Clase III (obeso): mas de 40 0 kgs/ m2

Los pliegues cutáneos tienen la primera limitación técnica en que un panículo adiposo muy grande no permite pinzar de manera adecuada un pliegue cutáneo con el plicómetro. El error de la técnica para medir pliegues cutáneos es de 4% con el método de Durnin y Womersley.
La estimación de la grasa corporal total por medio de los pliegues cutáneos se basa en que al medirlos en unas cuantas localizaciones se considera que son representativos del tejido adiposos subcutáneo y de la grasa corporal total (GCT) no obstante algunas causas de error son la variabilidad con la que se comprime un pliegue cutáneo, ya que aumenta con el grosor del panículo adiposo y disminuye con la edad, el grosor de la piel varia con la

localización anatómica y el sexo de los pacientes, la proporción de grasa corporal total es de 0.75 en varones y de 0.89 en mujeres. La formula de Durnin y Womersley es una de las recomendadas para predecir el porcentaje de grasa en la población caucásica adulta pues utiliza la suma de cuatro pliegues: Bíceps, tríceps, subescapular y suprailiaco. El procedimiento para realizar la antropometría y determinación del porcentaje de grasa corporal por esta fórmula es el siguiente

Registrar el sexo, la edad y el peso del sujeto

sumar los cuatro pliegues correspondientes al bíceps, tríceps, subescapular y suprailiaco

Calcular el logaritmo de la sumatoria de los pliegues

Determinar la densidad corporal

Por diferencia, calcular la masa libre de grasa.

Calcular la masa grasa.

CLASIFICACIÓN.

Existe una gran cantidad de nomenclaturas para diferenciar alos diferentes tipos de obesidad destacando las características de distribución del tejido adiposo o por punto de vista etiológicos.[21] La distribución Regional de la grasa corporal, particularmente en cuanto ala cintura y la cadera, se ha descrito de manera repetitiva como un importante predictor de la obesidad. (figura 3)

Hay dos tipos de distribución de la grasa:

1. La abdominal de la parte superior, también denominada androide o de tipo masculino. Constituye un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad, aún más que la sola medición del sobrepeso
2. 2. La de la porción inferior conocida como obesidad ginecoide o de tipo femenino. Solamente ocasiona los efectos del sobre peso como son las dificultades locomotoras, circulatorias y respiratorias.

El índice cintura cadera representa otra relación matemática que se emplea

localización anatómica y el sexo de los pacientes, la proporción de grasa corporal total es de 0.75 en varones y de 0.89 en mujeres La formula de Durnin y Womersley es una de las recomendadas para predecir el porcentaje de grasa en la población caucásica adulta pues utiliza la suma de cuatro pliegues: Bíceps, tríceps, subescapular y suprailiaco. El procedimiento para realizar la antropometría y determinación del porcentaje de grasa corporal por esta fórmula es el siguiente:

Registrar el sexo, la edad y el peso del sujeto.

sumar los cuatro pliegues correspondientes al biceps, triceps, subescapular y suprailiaco

Calcular el logaritmo de la sumatoria de los pliegues.

Determinar la densidad corporal.

Por diferencia, calcular la masa libre de grasa.

Calcular la masa grasa.

CLASIFICACIÓN.

Existe una gran cantidad de nomenclaturas para diferenciar alos diferentes tipos de obesidad destacando las características de distribución del tejido adiposo o por punto de vista etiológicos.[21] La distribución Regional de la grasa corporal, particularmente en cuanto ala cintura y la cadera, se ha descrito de manera repetitiva como un importante predictor de la obesidad. (figura 3)

Hay dos tipos de distribución de la grasa·

1. La abdominal de la parte superior, también denominada androide o de tipo masculino. Constituye un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad, aún más que la sola medición del sobrepeso.
2. 2. La de la porción inferior conocida como obesidad ginecoide o de tipo femenino Solamente ocasiona los efectos del sobre peso como son las dificultades locomotoras, circulatorias y respiratorias

El índice cintura cadera representa otra relación matematica que se emplea

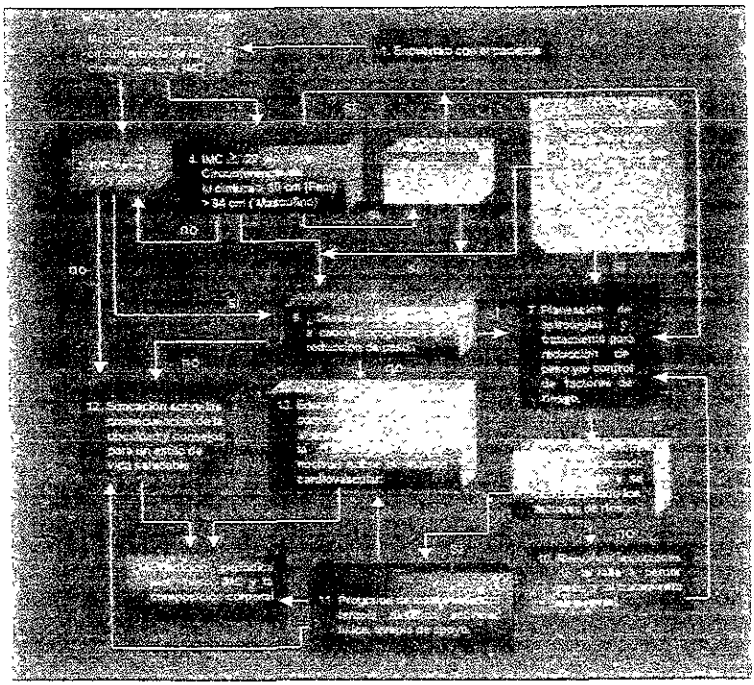


Figura 3 Algoritmo de valoración del paciente obeso.
tomado con autorización de Lisardo Vargas Ancona, Obesidad en México, 1999
Lamina 15

para cuantificar la distribución de la grasa corporal y se calcula así:

$$\frac{\text{Circunferencia de la cintura en centímetros} \times 100}{\text{Circunferencia de la cadera en centímetros}}$$

En el caso de la población mexicana, [22] los valores que se consideran normales para e índice cintura – cadera es:

Mujeres entre 0.71 y 0.84.
Varones entre 0.78 y 0.93.

La obesidad es el más común problema medico de los estados unidos y otros países es una causa significativa de morbilidad y mortabilidad y genera altos costos sociales, por lo cual se requiere terapia agresiva.[23]
En el tratamiento para la obesidad con uso de técnicas convencionales solo 20% de los pacientes perderá cerca del 9 Kgs y mantendrá la perdida por mas de dos años, 5% conservara una perdida de cerca de 18 Kgs Los programas que obtienen más éxito emplean procedimientos multidisciplinarios para la perdida de peso con dietas hipocalóricas, modificación del comportamiento para cambiar la conducta de ingestión de alimentos, ejercicio aeróbic y apoyo social. Debe enfatizarse el mantenimiento de la perdida del peso. Actualmente se dispone de fármacos para el tratamiento de la obesidad tanto de venta libre como de prescripción, los medicamentos se pueden clasificar como catecolaminérgicos o serotoninérgicos Los catecolaminérgicos incluyen anfetaminas con alto potencial de abuso, los supresores del apetito tipo IV no anfetamina, fentermina, dietilpropión y mazindol; y el fármaco de venta libre fenilpropanolamina. El retiro del mercado de la fenfluramina y la dexfenfluramina, en septiembre de 1997, ha hecho que no se disponga de medicamentos para el apetito verdaderamente serotoninérgicos Los antidepresivos ISRS, por ejemplo, fluoxetina y sertralina, también tiene actividad serotoninérgica, pero no están aprobados por la FDA para la pérdida de peso Este año se han aprobado dos medicamentos adicionales: sibutramina y orlistat. La sibutramina bloquea tanto la captación de Serótonina como de noradrenalina en el sistema nerviosos central. El orlistat reduce la absorción de grasa en el aparato gastrointestinal.
Existe una controversia acerca del uso de medicamentos para el control de la obesidad, las guías de obesidad clínica del NIH de 1998 establecen que los fármacos para la obesidad pueden usarse como parte de un programa de perdida de peso para los pacientes clasificados dentro de IMC para obesidad o con factores de riesgo relacionados con la obesidad Hay varios medicamentos que continúan estando disponibles para el tratamiento de la obesidad. La sibutramina produce típicamente, a dosis de 10 mgs/día, una perdida promedio de 5-10 Kgs en estudios a seis meses. La sibutramina también parece mejorar los resultados en pacientes con dietas calóricas bajas, los efectos adversos incluyen resequedad de la boca, anorexia, estreñimiento, insomnio y mareos hay en aproximadamente los 5% de los pacientes presentan incremento de la presión arterial. El orlistat es el primer medicamento aprobado para la obesidad que actúa sobre las vías gastrointestinales en vez de hacerlo sobre el sistema nervioso central. Al

inhibir la lipasa intestinal, el orlistat reduce la absorción de grasas. Puede causar diarrea y quizá también la absorción de vitaminas liposolubles En pruebas aleatorias el orlistat ha producido una perdida de peso de 2-4 Kgs mayor que el placebo. La dosis recomendada es de 120 mgs tres veces al día con los alimentos. No se han publicado estudios sobre la asociación de sibutramina y orlistat aunque sus mecanismos diferentes de acción hacen posible teóricamente esta combinación sus benéficos a largo plazo no se han demostrado

Medidas dietéticas y ejercicio como parte del tratamiento integral de la obesidad.

Los avances y riesgo de la reducción de peso, con dietas, restricción de carbohidratos, los diferentes eventos acordes con efectos termogenicos cuando no son cubiertos son causa de frustración Uno de los problemas de la dieta es que muchos pacientes recurren a disminución calórica con hipo metabolismo secundario. La indicación de tratamiento con drogas como son la sibutramina, orlistat y fluoxetina y la indicación de cirugía bariatrica están presentes en los casos de fracasos de la dieta. [24]

Las dietas fijas en calorías y alimentos pueden resultar monótonas y suelen aburrir al paciente obeso en forma rápida, deben preferirse las estrategias nutricionales que proporcionan dietas de intercambio. variedad y menús diferentes y que se hacen atractivas y de mayor éxito.

Dietas bajas de calorías. Son llamadas así, las que proporcionan de 800 a 1200 cal. En 24 hrs. con una adecuada distribución de carbohidratos, lípidos y proteínas de acuerdo al peso ideal, la edad y la actividad física del individuo. Pueden ser preparadas como alimentos naturales o bien ofrecerse en preparados comerciales diversos. Requieren vigilancia medica y ajustes periódicos.

Dichos de acuerdo ala evolución del paciente. Las dietas muy bajas en calorías son aquellas que proporcionan 800 cal al día ofrecidas en forma de alimentos específicos o de formulas líquidas. Pueden resultar peligrosas si no se tiene experiencia en su manejo drenan ser cuidadosamente vigiladas y bajo estricto control medico.

Actividad fisica:

En un estudio por Weinstock y colaboradores donde a 45 mujeres asignadas a dos grupos dieta y dieta con ejercicio sé encontro a las 48 semanas una disminución de peso de 13 8 Kg, en las pacientes con dieta sola y de 16 16

Kg, con dieta y ejercicio.[25]
Los pacientes tienen niveles corrientes bajos de actividad física y muestran tener grandes beneficios con actividad física moderada a intensa durante 30 minutos varias veces a la semana asta acumular 60 o 80 minutos por día todos los días.[26]
La actividad física y control de peso. Sobre todo el sedentarismo, producto de la vida moderna, conduce al incremento de la morbimortalidad. La evidencia científica demuestra que la actividad física regular y moderada intensidad efectuada desde la mayor parte de los dias de la semana, asociada aun plan de alimentación sano, ingiriendo menos calorías y menos grasa saturada, ayuda a controlar el peso, proporciona importantes beneficios a la salud y reduce el riesgo de morbimortalidad desviado de enfermedades metabólicas. Debe hacerse énfasis en que no es necesario perder todo el excedente de peso para obtener beneficios mediante el ejercicio.
Ejercicios para perder perder peso.
El ejercicio es una parte esencial de cualquier tratamiento para perder peso de tal manera que combinándola dieta hipocalórica y la motivación a través de la terapia conductual, para mejorara la imagen corporal y la autoestima, forma parte del tratamiento no farmacológico de la obesidad. El ejercicio aumenta el gasto energético, dependiendo de su intensidad y duración se recomienda aumentar este gasto en 200 a 500 cal al día, vía la actividad física con algún tipo de ejercicio del agrado del paciente. Ejemplo una persona de 100 Kgs caminando paso normal 30 minutos, gasta el doble de energía que una persona de 50 kilogramos, los ejercicios dependen de la frecuencia, intensidad duración con la que se lleve a cabo. A mayor condición física derivada del ejercicio, menor morbimortalidad derivada de enfermedades metabólicas. El ejercicio es parte esencial no solo de la obesidad sino también de las siguientes condiciones crónicas como son: dislipedemia, obesidad etc.[27]
Ejercicio: Para reducir el riesgo cardiovascular se recomienda alcanzar el 70% de la frecuencia cardiaca máxima permitida para su edad. Una formula sencilla en la siguiente· A 220 restarle la edad y multiplicarlo por 70%. Se considera que un ejercicio aeróbico adecuado se obtiene hasta por al menos 12 minutos se alcanza y se mantiene este 70% de dicha frecuencia. Si se utilizara exclusivamente ejercicio como tratamiento para la obesidad, seria suficiente para mejoría las cifras de tensión arterial y los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y de lípidos, componentes del síndrome metabólico, obviamente estos resultados se potencian si se combina este ejercicio con una dieta adecuada y terapia motivacional Lo anterior se podría explicar gracias ala s recientes investigaciones sobre resistencia ala leptina indicando que la sensibilidad central a sus acciones son incrementados conforme el

paciente con sobre peso disminuye su cantidad de grasa, hecho que se obtiene en un circulo de retroalimentación positiva de dieta equilibrada, ejercicio constante, mayor gasto calórico, aumento de la masa magra, una disminución del tejido adiposo, mayor sensibilidad ala leptina y ala insulina, menor hambre, aun mayor perdida de grasa y ala larga, menor peso corporal.[28, 29,30] En la mayor parte de los pacientes es importante el tratamiento a largo tiempo. Los medicos han seguido a los pacientes con hipertensión con un manejo vitalicio similar a esto debe ser el tratamiento de la obesidad como un complejo crónico, adoptando actitudes que requieren intervención al largo tiempo requiriendo la practica de actividad fisica. Un punto importante es determinar que tanto tiempo de ejercicio deben realizar normalmente acumular treinta minutos de actividad moderada a intensa diariamente o acumulando 60 o 80 minutos por día monitorizando y promoviendo el incremento en la actividad durante cada visita del paciente[31] En mujeres premenopáusicas obesas y no obesas con sedentarismo la supresión de lipólisis por insulina se ha determinado usando 2H5-glicerol en infusión micro diálisis en el tejido adiposo subcutáneo, disminuyendo la concentración de glicerol en plasma a un grado de pacientes no obesos el índice de aparición de glicerol con reducción de la masa grasa. [32] La obesidad aumenta el riesgo cardiovascular con alta morbilidad y mortalidad la modificación que contribuyen a la obesidad como es una dieta inapropiada y la inactividad usando técnicas del monitoreo control de estimulo, reestructuración cognitiva, y un soporte social sistematizado adicionado con farmacoterapia que tiene un rol importante en la rutina del manejo medico de la obesidad [33]

ANTECEDENTES

Los médicos durante el paso del tiempo han buscado tratamientos diversos para el gran problema de la obesidad, en el pasado la hormona tiroidea fue usada erróneamente, el peligro de las drogas como el dinitrofenol y anfetaminas causaron su desuso por sus serios efectos colaterales. En 1980 3 y medio años usando medicamentos en estudio para la obesidad con diferentes mecanismos de acción soportaron la teoría de que los pacientes con combinación de terapia sobre todo el uso de fen-phen. En 1997 estos fuerón sacados del mercado voluntariamente y se inicio una nueva búsqueda de medicamentos antiobesidad por sus efectos cardiovasculares. , los cuales carecían los nuevos medicamentos utilizados como son la sibutramina y el orlistat actualmente hay más de 3° potenciales drogas para este fin en estudio todas acompañadas en cambios de estilo de vida, dieta y ejercicio.[34,35]

paciente con sobre peso disminuye su cantidad de grasa, hecho que se obtiene en un circulo de retroalimentación positiva de dieta equilibrada, ejercicio constante, mayor gasto calórico, aumento de la masa magra, una disminución del tejido adiposo, mayor sensibilidad ala leptina y ala insulina, menor hambre, aun mayor perdida de grasa y ala larga, menor peso corporal.[28, 29,30] En la mayor parte de los pacientes es importante el tratamiento a largo tiempo. Los medicos han seguido a los pacientes con hipertensión con un manejo vitalicio similar a esto debe ser el tratamiento de la obesidad como un complejo crónico, adoptando actitudes que requieren intervención al largo tiempo requiriendo la practica de actividad fisica. Un punto importante es determinar que tanto tiempo de ejercicio deben realizar normalmente acumular treinta minutos de actividad moderada a intensa diariamente o acumulando 60 o 80 minutos por día monitorizando y promoviendo el incremento en la actividad durante cada visita del paciente[31] En mujeres premenopáusicas obesas y no obesas con sedentarismo la supresión de lipólisis por insulina se ha determinado usando 2H5-glicerol en infusión micro diálisis en el tejido adiposo subcutáneo, disminuyendo la concentración de glicerol en plasma a un grado de pacientes no obesos el índice de aparición de glicerol con reducción de la masa grasa. [32] La obesidad aumenta el riesgo cardiovascular con alta morbilidad y mortalidad la modificación que contribuyen a la obesidad como es una dieta inapropiada y la inactividad usando técnicas del monitoreo control de estimulo, reestructuración cognitiva, y un soporte social sistematizado adicionado con farmacoterapia que tiene un rol importante en la rutina del manejo medico de la obesidad [33]

ANTECEDENTES

Los médicos durante el paso del tiempo han buscado tratamientos diversos para el gran problema de la obesidad, en el pasado la hormona tiroidea fue usada erróneamente, el peligro de las drogas como el dinitrofenol y anfetaminas causaron su desuso por sus serios efectos colaterales. En 1980 3 y medio años usando medicamentos en estudio para la obesidad con diferentes mecanismos de acción soportaron la teoría de que los pacientes con combinación de terapia sobre todo el uso de fen-phen. En 1997 estos fuerón sacados del mercado voluntariamente y se inicio una nueva búsqueda de medicamentos antiobesidad por sus efectos cardiovasculares. , los cuales carecían los nuevos medicamentos utilizados como son la sibutramina y el orlistat actualmente hay más de 3° potenciales drogas para este fin en estudio todas acompañadas en cambios de estilo de vida, dieta y ejercicio.[34, 35]

La hormona tirodea fue el primer fármaco usado para tratar la obesidad en 1900 esta se utilizo en una forma inapropiada para el tratamiento de la obesidad. Los efectos secundarios indeseables, como incremento en el recambio metabólico óseo que predispone a osteoporosis. señalaron recomendaciones contra su uso para promover la perdida de peso. Otras drogas peligrosas como el dinitrofenol y las anfetaminas fuerón prescritas con serios efectos adversos. En el decenio de 1930 se observó que la dextroanfetamina tenia un efecto anoréxico. El darse cuenta de los efectos secundarios y del potencial de adicción limitó su uso. Después, las modificaciones químicas de las anfetaminas produjeron muchos fármacos, con menores efectos secundarios y escaso potencial para adicción. En razón de los efectos adversos y de la posible adicción, el uso temprano de fármacos se recomendó por breves periodos, con la creencia que una vez que el peso se perdía así se podía conservar Los anoréxicos se programaron para uso a corto plazo, de menos de tres meses, por la Drug enforcement Agency. Los estudios farmacológicos iniciales fueron de duración relativamente breve, hubo muy pocos a largo plazo hasta el decenio de 1980. En general, la mayor parte de las investigaciones hasta el decenio de 1970 mostraron pérdida de peso un poco mayor en las personas que utilizaban fármacos activos en comparación con el placebo Como había recuperación del peso después de dejarlos, a corto plazo, el tratamiento farmacológico quedó relegado En el decenio de 1990, estos fármacos se volvieron populares y motivo de controversia.

Casi todos los medicamentos actuales y los anteriores para tratar la obesidad influyen sobre el sistema nervioso central al potenciar la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica La fenilpropanolamina se obtiene sin prescripción médica, y la benzfetamina y fendimetrazina son fármacos del esquema III Todos los demás son del programa VI. La dexfenfluramina y la fenfluramina no están disponibles y ya fueron retirados del mercado después que los datos informados a la U.S. Food and Drug Administration (FDA) indicaron relación con cardiopatía valvular.[36] La popular reaparición de los tratamientos farmacológicos de la obesidad puede ser seguida al estudio de Weintraub y colaboradores, que valoraron la combinación de fenfluramina y fentermina. Al mismo tiempo, se han creado nuevas perspectivas sobre el tratamiento farmacológico. La percepción de que la obesidad es simplemente sobre el resultado de la falta de voluntad en la mesa de la cocina fue impugnada. Dado que la obesidad es un trastorno crónico, se propuso que el tratamiento a largo plazo con fármacos puede ser necesario, incluso después de que se logra la estabilización del peso, en forma similar a la terapia medicamentosa de la hipertensión. Se propuso que el tratamiento a largo plazo con fármacos puede ser necesario, incluso después de que se logra la

estabilización del peso, después de dejar de tomar fármacos no debe ser considerada como falla de la terapéutica, no más que el aumento de la presión arterial después de suspender los antihipertensores fuera considerado como falla de estos fármacos En las siguientes secciones ser revisan los que se usan o se han utilizado en la actualidad.[37]

FARMACOS PARA TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Clasificación de los fármacos utiles en el tratamiento de la obesidad.

La obesidad es uno de los problemas médicos más comunes y es causante de una gran cantidad de factores de riesgo para la presencia de hipertensión, diabetes, artritis degenerativa e infarto al miocardio, causante de alta morbilidad y mortalidad además de altos costos en programas sociales. Mochos pacientes pueden tener perdida de peso con dieta, ejercicio y cambios en los estilos de vida y otros requieren una terapia más agresiva. Los medicamentos para perder peso pueden ser apropiados para pacientes seleccionados cuya obesidad se relaciona con condiciones de comorbilidad. Estos pueden ser utilizados para reducir la entrada de energía, incrementar la perdida de energía o reducir la absorción de nutrientes, Las drogas nunca reemplazan ala dieta y ejercicio además de la modificación en los estilos de vida pero son un gran coadyuvante en el tratamiento de la obesidad.[37,38]
El análisis de los diferentes componentes que en el sistema biopsicológico ofrece una amplia variedad de sitios para intervención farmacológica tanto centrales como periféricos que se pueden utilizar para suprimir el apetito. En la periferia se podría utilizar farmacologicamente la información aferente positiva o intensificar la información aferente negativo, seria posible estimular la actividad de los quimiorreceptores en el intestino o modular la función gastrointestinal a través de la intrincada red de neurotransmisores en el plexo entérico La intervención farmacológica podría imitar o sustituir los factores sanguíneos circulantes que informan acerca del estado de las reservas energética, capaz de alterar el metabolismo oxidativo en el hígado, ajustando las señales metabólicas de saciedad y cambiando los perfiles de aminoácidos; También afectaría los niveles de hormonas esteroides que reflejas en metabolismo energético que a su vez influyen en la función neuronal Otros fármacos con propiedades

estabilización del peso, después de dejar de tomar fármacos no debe ser considerada como falla de la terapéutica, no más que el aumento de la presión arterial después de suspender los antihipertensores fuera considerado como falla de estos fármacos En las siguientes secciones ser revisan los que se usan o se han utilizado en la actualidad.[37]

FARMACOS PARA TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Clasificación de los fármacos útiles en el tratamiento de la obesidad

La obesidad es uno de los problemas médicos más comunes y es causante de una gran cantidad de factores de riesgo para la presencia de hipertensión, diabetes, artritis degenerativa e infarto al miocardio, causante de alta morbilidad y mortalidad además de altos costos en programas sociales. Mochos pacientes pueden tener perdida de peso con dieta, ejercicio y cambios en los estilos de vida y otros requieren una terapia más agresiva Los medicamentos para perder peso pueden ser apropiados para pacientes seleccionados cuya obesidad se relaciona con condiciones de comorbilidad. Estos pueden ser utilizados para reducir la entrada de energía, incrementar la perdida de energía o reducir la absorción de nutrientes, Las drogas nunca reemplazan ala dieta y ejercicio además de la modificación en los estilos de vida pero son un gran coadyuvante en el tratamiento de la obesidad. [37,38]
El análisis de los diferentes componentes que en el sistema biopsicológico ofrece una amplia variedad de sitios para intervención farmacológica tanto centrales como periféricos que se pueden utilizar para suprimir el apetito. En la periferia se podría utilizar farmacologicamente la información aferente positiva o intensificar la información aferente negativo, seria posible estimular la actividad de los quimiorreceptores en el intestino o modular la función gastrointestinal a través de la intrincada red de neurotransmisores en el plexo entérico. La intervención farmacológica podría imitar o sustituir los factores sanguíneos circulantes que informan acerca del estado de las reservas energética, capaz de alterar el metabolismo oxidativo en el hígado, ajustando las señales metabólicas de saciedad y cambiando los perfiles de aminoácidos; También afectaría los niveles de hormonas esteroides que reflejas en metabolismo energético que a su vez influyen en la función neuronal. Otros fármacos con propiedades

que puedan afectar la digestión o absorción alteraría el tiempo y los patrones de información nutricional que se dirigen y llegan al encéfalo aquí los fármacos tiene posibilidades de alterar el apetito a través de un buen numero de sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores en una amplia variedad de sitios específicos.

En general las drogas para el tratamiento de la obesidad pueden ser divididas en tres grupos: Los que reducen el apetito, los que alteran el metabolismo, y los que incrementan la termogénesis. Las monoaminas actúan al nivel de receptores noradrenergicos, receptores de serotónina, receptores de dopamina, e histamina reduciendo la sensación de apetito Un gran número de peptidos también afecta la entrada de estos al centro del apetito. Las drogas noradrenergicas como la fentermina, dietilpropión, mazindol, benzfetamina y fendrimetazina son aprovechadas solo por periodos cortos de tratamiento. La sibutramina, un inhibidor de la recaptura de serotónina y noradrenalina se utiliza para periodos de tratamiento largos: Los inhibidores de la lípasa pancreática como es el orlistat y pueden bloquear 30% de la hidrólisis de triacilglicerol en sujetos con altas cantidades de grasas en la dieta Sola la combinación de drogas termógenicas que ha sido bien establecida es efedrina y cafeina y no son aprobados por agencias reguladoras. Estudios clínicos de otras drogas que modulan al sistema de péptidos son desarrollados actualmente y aun no se ha concluido su estudio [39] En esencia el uso de medicamentos tiene grandes posibilidades pero también grandes limitaciones. La farmacoterapia corriente antiobesidad esencialmente utiliza drogas Anorexigenicos con actividad central, con efectos adversos severos como s la hipertensión pulmonar o alteraciones valvulares cardiacas que han sido reportadas recientemente se han propuesto nuevos medicamentos como son la sibutramina una amina con decremento a nivel del apetito, y orlistat que es un inhibidor de la lípasa pancreática La obesidad es una enfermedad crónica y debe ser tratada con expectativas razonables, Estudios a larga escala placebo controlado por más de un año han demostrado que estos medicamentos incrementan significativamente la perdida de peso en un rango de varios kilogramos (2-4) comparados con el placebo y en mas del 10% de los pacientes con mantenimiento de la perdida de peso por más de un año además de efectos favorables en factores de riesgo cardiovascular independientemente de la pedida de peso.[40] Una adecuada base inicial en el tratamiento farmacológico de la obesidad es la perdida de 5-10% de peso en un periodo de 3 a 6 meses aunque la intención del tratamiento debe ser a largo tiempo siempre como coadyuvante de las medidas antes mencionadas.[41]

Cuadro 2. Clasificación de fármacos anorexigénicos

I - AGENTES QUE ACTUAN SOBRE SISTEMAS CONTROLADOS

I A. Disminución de la densidad nutricional de los alimentos

a) dietas bajas en grasas y altas en carbohidratos
b) fibra soluble e insoluble

IB Reducción de la digestibilidad

a) tetrahidrolipstatina (orlistat)
b) olestra
c) inhibidores de las gluosidasas alfa

IC. Inhibidores de la formación de micelas

a) colestiramina

ID Aumento del gasto de energía

a) ejercicio
b) medicamentos termogénicos
tiroideos, hormona del crecimiento
agonistas adrenergicos β3, efedrina, cafeina.

IE Hormonas que influyen en el perfil de macronutrientes

a) corticoesteroides
b) andrógenos
c) estrógenos

II. AGENTES QUE ACTUAN SOBRE SISTEMAS AFERENTES.

II A Agentes que actúan sobre el sistema del gusto

a) edulcorantes
aspartame

IIB Fármacos que alteran el sentido del gusto

a) capsaicina

IIC Peptidos gastrointestinales

a) CCK
b) Péptido de procolipasa
c) Bombesina

III. AGENTES QUE ACTUAN SOBRE SISTEMAS CONTROLADORES

III. Agonistas adrenergicos

a)derivados de la fenetilamina
fenfermina, detilpropion, etc.

b)macindol, fenilpropanolamina
IIIB. Agonistas serotoninérgicos
Dexfenfluramina, fluoxetina, sertralina, etc
IIIC Peptidos
a)antagonistas opioides
naloxona
b)agonistas CRH
IV AGENTES QUE ACTUAN SOBRE SISTEMAS EFERENTES
IVA. MEDICAMENTOS TERMOGÉNICOS
Agonistas β3
IVB ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE CORTISOL
RU-486
IVC. INHIBIDORES DE LA SECRECION DE PROLACTINA
Antagonistas dopaminergicos [42]

Fenfluramina y dexfenfluramina

Estos medicamentos incrementan la liberación de Serótonina en la sinapsis cerebrales, aunque parecen tener un efecto menor en la recaptación [43] Estos mecanismos son causa del efecto anoréxico de estos fármacos La fenfluramina es una mezcla racémica de los isómeros d y l El primero se usó mucho en toda Europa y en otros países antes de ser aprobado en 1996, y en aquel tiempo fue el primer fármaco autorizado en Estados Unidos para tratamiento de la obesidad, desde la fenfluramina en 1973
El principal estudio a largo plazo de la dexfenfluramina fue publicado por Guy Grand y colaboradores, que estudiaron durante un año a 822 pacientes con promedio de 158% del peso corporal ideal (IBW) A todos los individuos se les prescribió dieta y modificación del comportamiento y se les distribuyó aleatoriamente para dexfenfluramina o placebo Al año, los individuos que utilizaron la primera habían perdido más peso que los del grupo placebo (9.8 en comparación con 7.2 kgs; P<. 001. El 35% de los individuos que tomaron fármacos perdieron más de 10% del peso inicial, en comparación con 17% de los que utilizaron placebo. El cansancio, la diarrea, la boca seca, la somnolencia y la poliuria (que puede haber sido en realidad urgencia urinaria) fueron más frecuentes en el grupo con dexfenfluramina, aunque no se informo de efectos secundarios graves. En este estudio, 84% de los individuos que perdieron 10% de su peso a un año, lo lograron a los cuatro meses y 60% de este grupo había bajado 1.8 Kg. El primer mes Con base en

este estudio puede ser posible predecir hasta cierto grado quién va a responder de manera favorable a la farmacoterapia en el primero a cuatro meses de tratamiento.
Los datos de este estudio y de otros ofrecen un modelo para interpretar la información respecto a los resultados del tratamiento S e ha sugerido una pérdida de peso del 5 a 10%> del peso inicial, como objetivo práctico que mejora las complicaciones de salud de la obesidad, como diabetes sacarina, hipertensión y dislipidemia. Si el estudio fue beneficioso para 18% de la población tratada (35% de reacción al fármaco, en comparación de 17% al placebo.

Fentermina

La fentermina modula la neurotransmisión noradrenérgica que suprime el apetito
Los estudios iniciales a corto plazo demostraron pérdida de peso aproximada del doble que con placebo, aunque su uso amplio no sucedió sino después de haberse terminado el estudio que valoró la utilización combinada con fenfluramina.

Combinación del uso de fenfluramina con fentermina (fen-fen)

El estudio más largo hasta la fecha sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad fue uno prospectivo de 3.5 años de Weintraub y colaboradores, quienes valoraron la terapia de combinación con fenfluramina y fentermina Todos los pacientes fueron tratados con dieta, ejercicio y modificación conductual y distribuidos de manera aleatoria a fármacos y placebo. Aunque las 34 semanas iniciales correspondieron a un estudio de estos dos, los siguientes tres años comprendieron una combinación de varios diseños al azar y no aleatorios. Varios individuos estuvieron con los fármacos o sin estos durante varias ocasiones.
A las 34 semanas, la pérdida ponderal en el grupo con fármaco fue de 14.2 kgs, en comparación con 4.6 kgs en el grupo con placebo. Es difícil valorar la baja e peso a largo plazo, debido a diferentes diseños de estudio, aunque a los 3 5 años la pérdida promedio de peso fue de 5 kg. De manera congruente con el estudio de Guy-Grand no todos los individuos respondieron (es decir, estos fármacos no sirven para todas las personas). En los que sí reaccionaron, perdieron peso mientras utilizaban los medicamentos y lo recuperaron cuando no los tomaban, lo que señala la importancia de continuarlos de manera indefinida Por último, en este estudio particular, estos fármacos fueron tolerados relativamente bien A pesar de la duración

de la investigación, los escasos individuos (n=121) deben ser tomados en cuenta cuando se interpretan datos. Como todos los individuos obesos en este estudio eran sanos, no fue posible valorar los beneficios potenciales para la salud de la pérdida de peso.

Los efectos secundarios raros de fenfluramina y dexfenfluramina comprenden hipertensión pulmonar y posible neurotoxicidad, según lo observado por reducción en los axones neuronales en animales y posiblemente manifestado como pérdida de la memoria a corto plazo en seres humanos. El efecto adverso que motivó la supresión de fenfluramina y dexfenfluramina del mercado fue la cardiopatía valvular

En 1997 se informó de 24 mujeres que habían desarrollado una forma poco común de cardiopatía valvular, después de utilizar una combinación de fenfluramina y fentermina para perder peso En septiembre de 1997, la fenfluramina y dexfenfluramina fueron desautorizadas con base en datos informados a la FDA de cinco centros que describieron lesiones valvulares en 92 de 291 individuos (32%) que habían utilizado fenfluramina o dexfenfluramina en forma aislada o en combinación con fentermina.

Se definió a la cardiopatía valvular concomitante con el supresor del apetito como insuficiencia mitral, o insuficiencia aórtica moderadas.

Los estudios posteriores aunque diferentes en el diseño confirmaron la relación de cardiopatía valvular después de la exposición a fenfluramina o dexfenfluramina. Esta coexistencia parece ser dependiente del tiempo; el riesgo por uso de menos de tres meses de duración es relativamente pequeño. Aunque existe disfunción valvular leve en 30% de personas que utilizan estos fármacos, el número de las que presentan valvulopatía clínicamente significativa es relativamente pequeño y es la punta del iceberg. La baja proporción de individuos que sufren valvulopatía clínica puede explicar el porqué esta relación tomó tanto tiempo para ser reconocida y la razón de porqué no hubo más casos clínicos, a pesar de los millones de personas que utilizaron estos fármacos La fentermina sola no ha sido señalada como causa de enfermedad valvular

Después de descontinuar el tratamiento con fenfluramina y fentermina se informó de un caso aislado de regresión de enfermedad valvular Un estudio reciente indica que la enfermedad valvular subclínica mejora en el transcurso del tiempo. Esto es congruente con el hecho de que el número de casos de enfermedad valvular pareció disminuir con el tiempo, después de suprimir la fenfluramina y dexfenfluramina del mercado. A los individuos que estuvieron expuestos a estos medicamentos se les realiza interrogatorio y exploración física amplios y un ecocardiograma cuando existen signos y síntomas de enfermedad cardiovascular, o cuando la exploración física no es confiable. S recomienda la profilaxis para endocarditis bacteriana en los

pacientes con cardiopatía valvular

Fluoxetina

La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serótonina en las sinapsis neurales En estudios de seis meses de duración se demostró pérdida de peso un poco mayor en individuos que tomaban fluoxetina, en comparación con placebo Sin peso a largo plazo se aproxima a la del placebo. No se ha aprobado a la fluoxetina para tratamiento de la obesidad.

FÁRMACOS QUE ACTUAN SOBRE VIAS SEROTONINERGICAS Y NORADRENERGICAS CENTRALES

Existe evidencia científica que indica que las neuronas serotoninergicas cerebrales (5HT) participan en la regulación de la ingesta de alimentos y el control del apetito

Estudios farmacológicos demuestran que al estimular los receptores serotoninérgicos se suprime la ingesta de alimentos, estudios nutricionales revelan que la ingestión de macronutrientes particulares puede altera la síntesis de serotónina y probablemente su liberación, modificando la captación cerebral y los niveles del precursor de la síntesis de serotónina, el aminoácido triptofano. Por tanto las neuronas serotoninergicas y noradrenergicas están muy implicadas en el control del apetito. ejerciendo influencia y siendo influidas por la ingesta de alimentos.

Sibutramina

Medicamento dado a conocer en 1988, como un nuevo antidepresivo del grupo de la fenilamina beta, potente inhibidor de la recaptura de noradrenalina y serotónina y en menor grado de la dopamina, del que se observaron efectos sobre el apetito. Tanto la sibutramina como sus metabólico 1 y 2 tienen un efecto regulador en los adrenorreceptores β-1 corticales en las ratas y atenúan rápidamente la función presinaptica y postsináptica α-2 No son inhibidores de la monoaminooxidasa y sus efectos anticolinergicos resultan negativamente débiles y carecen de afinidad por la histamina y por los receptores adrenergicos alfa o beta.[44] La sibutramina es una amina terciaria que ha demostrado ser un medicamento adecuado dosis dependiente para reducir de peso hasta por un año, En este estudio se realizo un estudio doble ciego randomizado para verificar la eficacia de la sibutramina hasta por dos años en 8 centros europeos donde por un periodo de 6 meses se administro sibutramina a dosis de 10 mgs por día individualizando la dieta de kilocalorías por día posteriormente 467 pacientes se administraron 10 mgs de sibutramina por dia hasta completar 18 meses incrementándose posteriormente la dosis de sibutramina a 20 mgs

por día en conclusión en este estudio se encontró que el los primeros 6 meses de tratamiento hubo un decremento importante en los niveles básales de triglicéridos , VLDL colesterol, insulina, peptido C, y ácido úrico, los cuales se mantuvieron en el grupo de sibutramina y no en el grupo placebo al finalizar el estudio con un mínimo incremento de la presión arterial de 2,3 mmHg a los dos años Sin presentar disminución de colesterol LDL por lo que deben ser manejado con precaución los pacientes que tienen riesgo de enfermedad coronaria cardiaca.[45] La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de Serótonina y de noradrenalina y parece ser que estos dos mecanismos que actúan de manera sinérgica son la causa de su efecto. En cambio, el mecanismo primario de acción de la fenfluramina y de la dexfenfluramina es la mayor liberación de Serótonina Es esta diferencia en el mecanismo de acción lo que se considera la razón por la que no hay pruebas, hasta la fecha, de que la sibutramina se relaciona con cardiopatía valvular o con hipertensión pulmonar La fenfluramina fue discontinuada del mercado en 1997 después de reportes de anormalidades valvulares cardiacas en pacientes tratados con está. En un estudio donde se evaluaron 619 mujeres separadas en dos grupos 216 con fenfluramina y 254 con placebo no se encontrarón diferencias significativas en la prevalencia de regurgitación mitral o aórtica durante la ecocardiografia sin elevaciones de la presión a nivel de la arteria pulmonar o anormalidades a nivel de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo después de 4.9 años de terapia anorexígenica. [46] La sibutramina no parece tener efecto sobre el apetito. Más bien incrementa la saciedad después de iniciar la alimentación. Otro mecanismo propuesto de acción es la estimulación de la termogénesis en ayuno y la posprandial. Esto se demostró en animales de experimentación, aunque el incremento parece ser relativamente pequeño en seres humanos, de 3 a 5% de la tasa metabólica basal seis horas después de la ingestión. Se han realizado varios estudios de seis meses de duración o más con sibutramina, aunque muchos no han sido todavía publicados. En un estudio publicado en julio del 2000 por Gilbert y colaboradores se evaluo la eficacia y seguridad de la sibutramina en pacientes con hipertensión y obesidad los cuales estaban en tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio solo o aunado a diuréticos tiazidicos. Se enrolaron a 150 pacientes que recibieron sibutramina y 74 que recibieron placebo con una mínima intervención durante 52 semanas se valorarón IMC, niveles sericos de triglicéridos, HDL-C ,glucosa, ácido úrico y lipoproteinas de baja densidad además de colesterol total, además de presión sanguínea, pulso, efectos adversos y razones de que lo discontinuarán para los pacientes que recibieron sibutramina la perdida de peso ocurrió durante los primeros 6 meses y fue mantenida hasta el fin de los 12 meses de estudio el 40.1% disminuyo 5%

de su IMC inicial o más y 13.4% disminuyo 10% o más de su IMC comparados con 8.7% y 4.3% del grupo placebo además de mejoria en el grupo de sibutramina de los niveles sericos de triglicéridos, HDL-C, glucosa y ácido úrico con un incremento estadísticamente Significativo de la media de presión arterial diastolica de 2 0 mmHg y frecuencia cardiaca de 4.9 lat. / min comparada con el grupo placebo de menos de 1.3 mmHg y 0.0 lat/ min.[47] La pérdida de peso con sibutramina, así como los efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca, parecen relacionarse con la dosis. En un estudio representativo de sibutramina se demostró baja ponderal de 3 a 5 kgs, con dosis de 10 mg, y de 4 a 6 kgs con 15 mg de sibutramina de manera respectiva. Otros estudios han demostrado resultados generalmente congruentes con éstos.

En otra investigación se valoró la sibutramina después de cuatro semanas de una dieta muy baja en calorías, con la que los individuos perdieron más de 7 kg La baja ponderal después de un año en personas que utilizaron 10 mg/día de sibutramina fue de 12.9 kgs, en comparación con 6.9 kgs con placebo. En éste y en otros estudios la pérdida de peso secundaria a tratamiento con el fármaco alcanzó una meseta después de seis meses.

Se han realizado otros estudios con el medicamento en individuos con hipertensión, diabetes sacarina tipo II y dislipidemia, y los datos preliminares sugieren mejoría de estos parámetros, excepto la hipertensión. Sin embargo, estos estudios no se han publicado de manera completa en revistas A Wadden en un estudio de 12 meses en pacientes tratados con sibutramina sola VS un grupo de sibutramina más modificaciones en los estilos de vida con dietas de 1200 - 1500 Kcal. por día donde participaron 53 mujeres con una media de edad de 47.2 ± 9.8 años y peso de 101.3 ± 9.7 Kgs donde alos doce meses los pacientes tratados solo con sibutramina solo disminuyerón 4.1 % ± 6.3% de su peso inicial comparado con el grupo con dieta y medicamento donde se disminuyo 10 8% ± 10 3% y en el grupo de tratamiento combinado con dietas de 1000 Kcal disminución 16 5% ± 8.0% por lo tanto la adición de modificaciones en el estilo de vida al manejo farmacológico imprime mayor disminución de peso y satisfacción por el tratamiento.[48]

En otro estudio publicado en septiembre del 2000 donde se valoro el uso de sibutramina y orlistat valorando la combinación de ambos en pacientes que previamente habían tenido tratamiento para reducción de peso con sibutramina sola.se valoraron 44 pacientes mujeres con una media de 89.4 con una media de edad ± 13.8 Kg y un IMC de 33.9± 4.9 kg/m2 con una disminución de 11.6 Kg durante el primer año combinada con modificaciones del estilo de vida. Posteriormente los pacientes fuerón incluidos en dos grupos sibutramina y orlistat en doble ciego o sibutramina

plus placebo, con modificaciones del estilo e vida durante 16 semanas. Las conclusiones demostraron que el uso de ambos no induce mayor peso que el uso de la sibutramina sola [49]

Los efectos secundarios más frecuentes observados durante el tratamiento con sibutramina son dolor de cabeza, boca, estreñimiento e insomnio Dado que el mecanismo primario de acción es incremento de la saciedad, la anorexia se considera un efecto secundario, el más preocupante es la tendencia al aumento de la presión arterial, que también se relaciona con la dosis, de manera semejante a la eficacia del tratamiento. El incremento promedio de la presión arterial es de 2 mm Hg de presión arterial sistólica de 10 mm hg o más (comparado con 7% de los que tomaban placebo. Aunque estas cifras son pequeñas, si se toma en cuenta toda la población, podrían causar resultados adversos en algunas personas. Se ha calculado que tan sólo un cambio de 2 mm Hg en la presión arterial diastólica cambia el riesgo de cardiopatía coronaria en 6% y el de apoplejía en 15%. Por estas razones, a quienes inician con sibutramina se les vigila de manera estrecha la presión arterial.

Un estudio comparó de manera directa la dexfenfluramina con sibutramina. En todos los pacientes la pérdida de peso fue de 4 5 kg. En el grupo con sibutramina y de 3.2 kgs en el grupo con dexfenfluramina (BMI) mayor de 30 kgs/m^2 o un BMI de 27 kgs/m^2 en presencia de comorbilidades relacionadas con la obesidad Las contraindicaciones para tratamiento con sibutramina El fármaco está disponible en dosis de 5, 10 y 15 mg, administradas una vez al día La dosis recomendada inicial es de 10 mg/día Se pueden administrar 15 mg en personas que no responden de manera adecuada a la dosis de 10 mg, y 5 mg en quienes no toleran la anterior. Otros estudios han encontrado resultados similares a estos Apfelbaum en un estudio a un año con sibutramina (10 mgs) y dieta hipocalórica en un grupo de 81 pacientes con sibutramina la perdida de peso fue de 5.2 ± 7.5 Kgs comparado con 78 pacientes del grupo placebo con una perdida de 0.5 ± 5 7 Kgs en un año concluyendo que las dietas bajas en calorías y sibutramina es efectivo para mantener la perdida de peso obtenida hasta por un año

ORLISTAT (Tetrahidrolipstatina.

Es un inhibidor reversible[49] de lipasa que bloquea la absorción, en promedio, de más del 30 % de la grasa ingerida en la dieta. El fármaco no se absorbe y tiene escasos efectos secundarios sistémicos, los principales se relacionan con el tubo gastrointestinal. De hecho, se ha sugerido que éstos pueden actuar como elemento disuasivo para ingerir grasas en la dieta. En un estudio se informa que no hubo diferencia en el consumo de grasas en la dieta en los

individuos que utilizaron orlistat en comparación con placebo. El fármaco apareció en el mercado a principio de 1999 y se ha sometido a varios estudios de larga duración. En otro estudio donde se estudio al orlistat aunado a la dieta enrolando a 675 pacientes obesos (IMC mayor a 30-43 kgs/m2) en un estudio doble ciego placebo controlado, recibiendo placebo por 4 semanas posterior a este sé continuo con la misma dieta y se separaron en grupo orlistat (n= 359), 120 mgs cada 8 hrs y un grupo con placebo (n= 316) y dieta hipocálorica por 104 semanas realizándoles prueba estándar de tolerancia ala glucosa el primer dia de tratamiento en los resultados un porcentaje de los sujetos que tenian alteraciones en la prueba de tolerancia ala glucosa progresaron a estado diabético durante el tratamiento con orlistat (3.0%) VS placebo (7.6%) . A la inversa entre los sujetos que tenian intolerancia a la glucosa en la basal los niveles de glucosa se normalizaron después del tratamiento con orlistat (71.6%) VS placebo (49,1%) concluyendo que la adición a una dieta hipocálorica convencional y disminución de peso de orlistat disminuye significativamente la intolerancia ala glucosa y disminuye probablemente el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. [50,51] A partir de que se informo que la tetrahidrolipstatina tenia un efecto inhibidor in Vitro en la lípasa pancreática se han investigado sus efectos en el tratamiento de la obesidad. Las lípasas gástrica, pancreática y carboxiléster permiten la digestión de los triglicéridos de la dieta e hidrolizan los esteres de las vitaminas liposolubles. su inhibición por el potente derivado hidrogenado de la lipstatina, origina menor absorción de grasa y la subsecuente eliminación del colesterol y los triglicéridos por las heces.

El uso de la tetrahidrolipstatina puede incrementar la perdida fecal de grasa hasta en un tercio del total ingerido, por lo que se considera útil en el manejo de los obesos que tienen dificultad paras seguir prescripciones bajas en grasa, permitiendo una menor restricción calórica y mayor variedad de alimentos dado que los que contiene grasa tienen mejor sabor y es dificil abstenerse de ellos por completo [52] Los datos agrupados de cinco estudios clínicos (algunos no publicados) indican pérdida de peso promedio global después de un año, de 6.1 Kg. En pacientes tratados con orlistat y de 2.6 kgs en los tratados con placebo, que es una diferencia de 3 5 kgs

Con análisis de intención al tratamiento, con la última observación prospectiva, 20% de los individuos asignados a orlistat y 8% de los que recibieron placebo perdieron más de 10% del peso corporal. En estudios que duraron dos años se demostró que de 25 a 33% de la pérdida de peso durante el primer año fue recuperada durante el segundo año de tratamiento, aunque la pérdida de peso global es todavía significativa aunque modesta, mayor que con placebo La mejoria en los valores de lípidos y de glucosa en suero

han sido también mucho mayores en personas que utilizan orlistat, en comparación con placebo, tanto en individuos diabéticos como en no diabéticos
Hubo sucesos adversos en más de 20% de personas durante el primer año de estudios clínicos, como manchas fecales aceitosas, flatos con excreción, urgencia fecal y heces aceitosas u oleosas. Todos estos sucedieron en menos de 3% de los pacientes que utilizaron placebo, excepto la urgencia fecal 7%. Hubo dolor abdominal en 26% de los que tomaron orlistat, en comparación con 21% de los de placebo El 8% de individuos que utilizaron orlistat experimentaron incontinencia fecal, en comparación con 1% de los que usaron placebo Durante el segundo año de tratamiento, casi todos los efectos secundarios gastrointestinales sucedieron en menos de 5% de quienes utilizaron orlistat. Menos de 4% abandonaron los estudios clínicos debido a los efectos secundarios.
Las concentraciones promedio de betacaroteno y de vitaminas D y E disminuyeron en sujetos que tomaron orlistat, aunque pocos quedaron fuera del límite normal La aprobación de orlistat fue diferida por un hallazgo inesperado en estudios clínicos, de un mayor número de casos de cáncer de mama, en mujeres que tomaban orlistat en comparación con placebo Un análisis más minucioso puso de manifiesto que hubo pruebas de que la mayor parte de los cánceres estaban presentes antes de la terapia con el fármaco
Las indicaciones para el orlistat son las mismas que para otros fármacos aprobados para tratar la obesidad, un BMI de 30 kgs/m^2 en presencia de morbilidades relacionadas con obesidad (hipertensión, diabetes sacarina). El orlistat se prescribe a razón de 120 mg tres veces al día con los alimentos (que contienen grasa).
Es recomendable que todos los enfermos que utilizan orlistat también tomen una multivitamina al menos dos horas antes o después del fármaco. El orlistat esta contraindicado en pacientes con mala absorción crónica, colestasis o hipersensibilidad al medicamento o alguno de sus componentes.

Otros medicamentos
ANOREXÍGENOS

Los fármacos supresores del apetito que actúan en el SNC se dividen en dos categorías farmacológicas

a) los que actúan por vías catecolaminergicas centrales
b) los que funcionan a través de vías serotoninergicas centrales

Fármacos que actúan en las vidas catecolaminergicas centrales

Estos medicamentos poseen propiedades simpático miméticas y estimulantes, reducen el apetito y disminuyen la ingesta de alimentos, se les considera como una opción para que los pacientes obesos se apeguen mas fácilmente a sus dietas de bajas calorias y pierdan peso, gran parte de estos medicamentos derivan de la fenetil/amina, excepto el macindol que es un derivado imidazoisoindol

La mayor parte de estos medicamentos estimula el sistema nervioso central, en grado variable. La fenilpropanolamina parece no ocasionar este efecto. Algunos anorexígenos catecolaminérgicos provocan efectos cardiovasculares que incluyen elevación de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, pero gran parte de ellos no produce estos efectos. Después de la administración de anfetamina, metanfetamina, efedrina y fenmetracina se ha observado una elevación de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, pero al administrar dietilpropión, macindol y fentermina se nota una proporción menor de estos efectos Los efectos metabólicos incluyen incremento en la concentración de ácidos grasos libres, glicerol y ambos en plasma, la metanfetamina antagoniza in vitro el efecto lipolítico de la noradrenalina, pero que no tiene algún efecto lipolítico directo, El macindol aumenta la captación de glucosa después de su administración intraarterial en humanos.

La dextroanfetamina, la metanfetamina y fenmetracina están contraindicadas para tratar la obesidad debido a su potencial adictivo La fendimetrazina y la benzfetamina tienen muy bajo potencial de abuso, mientras que la fentermina, el macindol y el dietilpropión (anfepramona) se clasifican en la categoría IV con poco o nulo potencial de abuso [22]

FENILPROPANOLAMINA.

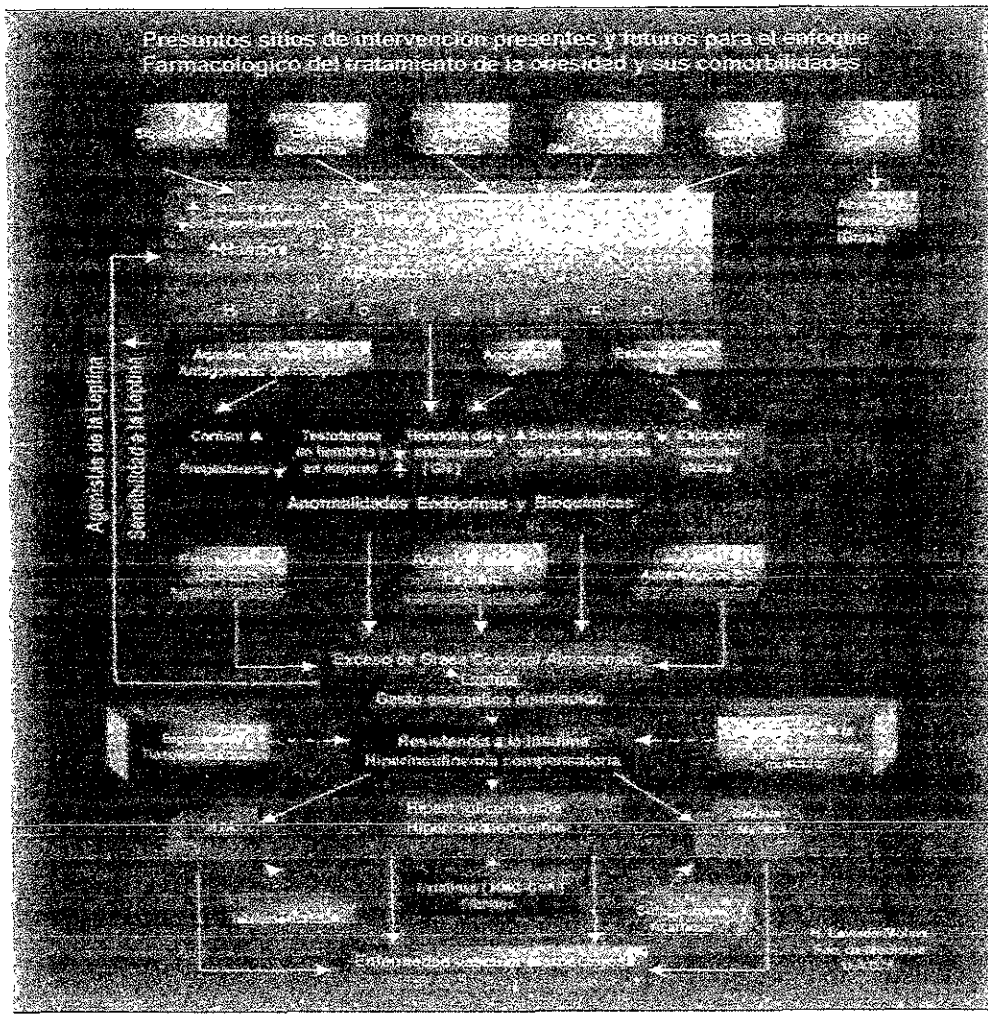
Es el único medicamento noradenergico para reducir de peso que se vende sin prescripción media en EUA. En la revisión de un meta-analisis de los estudios efectuados con este medicamento se ha concluido que la dosis de 75 mg resulta segura, efectiva y con efectos adversos menores.

MACINDOL

Es un derivado imidazoisoindol con acciones anorexigenas, se utiliza como agente antiobesidad, su efecto inhibitorio del apetito se debe a que suprime de manera significativa el ritmo de descargas de las neuronas glucosensitivas en el hipotálamo, inhibe la secreción de ácido gástrico, aumenta la actividad locomotora, inhibe la secreción de insulina y disminuye la absorción de glucosa,

Este medicamento actúa mas como un bloqueador de la recaptación sináptica de noradrenalina que como promotor de su liberación
La cafeína se halla en muchos de los fármacos para bajar de peso que no requieren receta. Se dispone de efedrina y efedra en preparaciones sin receta para pérdida ponderal y, en ocasiones, se combinan con cafeína. La efedra se ha relacionado con cientos de sucesos adversos, como numerosas defunciones, y la FDA ha propuesto mayores regulaciones respecto a su uso. La combinación de los estimulantes, cafeína y efedra, en particular sin supervisión médica, incrementa el riesgo de efectos adversos
En un estudio aleatorio de 24 semanas se informó que en individuos asignados a efedrina además de cafeina, la pérdida de peso fue de 3 4 kgs mayor que en individuos asignados a efedrina además de cafeina, la pérdida de peso fue de 3.4 kgs mayor que en individuos asignados a placebo Sin embargo, esta diferencia es relativamente pequeña en comparación con la pérdida promedio lograda por el grupo con placebo y los que fueron asignados a efedrina o a cafeína solas. Existe un gran número de otros productos para bajar de peso que no requieren receta. muchos de los cuales contienen numerosos ingredientes y cuentas con escasos datos de apoyo En aquellos que han sido estudiados, la magnitud de la pérdida ponderal, si es que existe, es modesta y la recuperación del peso suele manifestarse una vez que se deja de usar. [9]

Figura 4. Presuntos sitios de intervención presentes y futuros para el enfoque farmacológico en el tratamiento de obesidad.



tomado con autorización de Lisardo Vargas Ancona, Obesidad en México, 1999
Lamina 17

USO CLINICO DE FARMACOS PARA TRATAR LA OBESIDAD

Las indicaciones clínicas para sibutramina y para orlistat son un BMI de 30 kgs/m^2 o de 27 kgs/m^2 en presencia de morbilidades relacionadas con la obesidad. Existen muchos aspectos que se toman en cuenta respecto al uso de fármacos para promover la pérdida de peso. Como sucede con cualquier fármaco, existen riesgos concomitantes y cuando se considera su uso, los beneficios deben sobrepasar los riesgos para cada paciente en forma individual Las personas que probablemente experimenten más provecho para la salud son aquéllas cuyo peso corporal, distribución de grasa en el organismo y morbilidades relacionadas con la obesidad los colocan con riesgo alto para futuros problemas de salud. Las Nacional Heart, Lung, and Blood Institute Clinical Guidelines on the identification, Evaluation, and Treatment of overweight and Obesity clasificaron los riesgos para la salud concomitantes con la obesidad, según el grado de ésta y la medición de la cintura. Además de las mediciones de peso corporal y resultados adversos. Si la mejoría en la salud es el propósito principal, estas mediciones de riesgo ayudan a guiar la selección para farmacoterapia destinada al tratamiento de la obesidad Dado que la mejoría en la salud es el objetivo primario en la Nutrición Clinic Mayo Clinic, se han establecido guías que reflejan esto cuando se usa la farmacoterapia en la práctica clínica. El uso de medicamentos para promover la pérdida ponderal en la práctica en la clínica de nutrición queda limitado a pacientes con morbilidades establecidas de obesidad, que pueden mejorar con la pérdida de peso. La justificación para este método es que en la actualidad no hay datos de que el tratamiento con farmacoterapia de individuos obesos, por lo demás sanos, impida las complicaciones relacionadas con la obesidad, mejore el resultado a largo plazo, o conduzca a pérdida de peso por más de dos años.

Muchos estudios han informado que cuando se descontinúa el tratamiento farmacológico, suele haber recuperación del peso Existe poca justificación para uso de fármacos a corto plazo, y una vez que se inicia la terapia con medicamentos debe continuarse de manera indefinida. La paradoja es, sin embargo, que existen muy pocos estudios que evalúen la farmacoterapia por más de un año y ninguno por más de un año y ninguno por más de dos años Se desconoce si el tratamiento medicamentoso causa o no pérdida de peso (y mejoría de la salud) varios años después de iniciarlo.

Los pacientes necesitan ser instruidos de manera minuciosa y específica sobre el uso de medicamentos Por ejemplo, con la sibutramina deben darse cuenta de que el apetito no se afecta Más bien, después de que comienzan a

comer, experimentan mayor saciedad. Cuando toman orlistat, los pacientes necesitan estar enterados que carecen de efecto sobre las comidas sin grasa y que no se logra perder peso cuando se consumen más calorías que no corresponden a grasa. Los enfermos deben tener expectativas realistas acerca de la posible magnitud de la pérdida de peso. La informada en estos estudios con fármacos, se puede utilizar como una guía burda Sin embargo, estos resultados se lograron en personas que completaron un periodo iniciado con placebo y recibieron modificación dietética y conductual, y orientación sobre actividad física. Los pacientes deben estar al tanto que los cambios en la dieta y en la actividad física son los determinantes finales del peso corporal, y los esfuerzos en estas áreas. La baja ponderal tiene una meseta después de seis meses, en casi todos los estudios con farmacoterapia, hay que advertir a los pacientes de este hecho y percatarse que en el caso de que quieran perder más peso después de este tiempo, tienen que examinar sus hábitos de estilo de vida más estrechamente e incrementar sus esfuerzos en cualquier área en la que esto sea posible.
Los resultados varían y algunos pacientes no pierden peso En estas situaciones los medicamentos deben suspenderse.
La investigación evoluciona con el estudio de nuevos fármacos como leptina, agonistas, proteínas desacopladoras y otros, en búsqueda de nuevos medicamentos para tratar la obesidad. Conforme se crean, será importante valorarlos de varias maneras Una propiedad evidente es la promoción de pérdida de peso mayor que la que se logra con la dieta, el ejercicio y la modificación de pérdida de peso mayor que la que se logra con la dieta, el ejercicio y la modificación conductual. También es importante mejorar la salud por los cambios provechosos en los estados relacionados con la obesidad, como diabetes sacarina, hipertensión, dislipidemia y apnea obstructiva por el sueño. Por último, y tal vez lo más importante, es la capacidad para lograr pérdida de peso de manera segura y con pocos efectos secundarios.

OTRAS MEDIDAS DE TRATAMIENTO

La laparoscopia con banda gástrica ajustable de silicón ha sido utilizada en pacientes con obesidad mórbida sin respuesta a otro tipo de tratamiento. la gastroplastia vertical el tamaño del estoma remanente causaba grandes problemas después del procedimiento, los avances en el mantenimiento de la integridad gástrica han sido cambiados por bandas ajustables de silicón las cuales han sido colocadas por laparoscopia reduciendo operaciones pos operatorias y días de estancia hospitalaria con una reducción del índice de masa corporal y mínimas complicaciones posteriores como una gran

comer, experimentan mayor saciedad. Cuando toman orlistat, los pacientes necesitan estar enterados que carecen de efecto sobre las comidas sin grasa y que no se logra perder peso cuando se consumen más calorías que no corresponden a grasa. Los enfermos deben tener expectativas realistas acerca de la posible magnitud de la pérdida de peso. La informada en estos estudios con fármacos, se puede utilizar como una guía burda Sin embargo, estos resultados se lograron en personas que completaron un periodo iniciado con placebo y recibieron modificación dietética y conductual. y orientación sobre actividad física. Los pacientes deben estar al tanto que los cambios en la dieta y en la actividad física son los determinantes finales del peso corporal, y los esfuerzos en estas áreas La baja ponderal tiene una meseta después de seis meses, en casi todos los estudios con farmacoterapia; hay que advertir a los pacientes de este hecho y percatarse que en el caso de que quieran perder más peso después de este tiempo, tienen que examinar sus hábitos de estilo de vida más estrechamente e incrementar sus esfuerzos en cualquier área en la que esto sea posible.

Los resultados varían y algunos pacientes no pierden peso En estas situaciones los medicamentos deben suspenderse.

La investigación evoluciona con el estudio de nuevos fármacos como leptina, agonistas, proteínas desacopladoras y otros, en búsqueda de nuevos medicamentos para tratar la obesidad. Conforme se crean, será importante valorarlos de varias maneras Una propiedad evidente es la promoción de pérdida de peso mayor que la que se logra con la dieta, el ejercicio y la modificación de pérdida de peso mayor que la que se logra con la dieta, el ejercicio y la modificación conductual. También es importante mejorar la salud por los cambios provechosos en los estados relacionados con la obesidad, como diabetes sacarina, hipertensión, dislipidemia y apnea obstructiva por el sueño. Por último, y tal vez lo más importante, es la capacidad para lograr pérdida de peso de manera segura y con pocos efectos secundarios

OTRAS MEDIDAS DE TRATAMIENTO

La laparoscopia con banda gástrica ajustable de silicón ha sido utilizada en pacientes con obesidad mórbida sin respuesta a otro tipo de tratamiento la gastroplastia vertical el tamaño del estoma remanente causaba grandes problemas después del procedimiento, los avances en el mantenimiento de la integridad gástrica han sido cambiados por bandas ajustables de silicón las cuales han sido colocadas por laparoscopia reduciendo operaciones pos operatorias y días de estancia hospitalaria con una reducción del índice de masa corporal y mínimas complicaciones posteriores como una gran

alternativa para el tratamiento de la obesidad mórbida. Además de esto el costo por la terapia medica a disminuido hasta en un veintiún por ciento aunque se requieren mas estudios para definir estos resultados.[53, 54]

CONCLUSION

Un tema central es determinar si los beneficios potenciales sobrepasan los riesgos de la utilización de fármacos para promover la perdida de peso. En resumen, las pruebas hasta la fecha de los fármacos aprobados en la actualidad por la FDA parecen ser en promedio pacientes que fueron asignados a utilizar sibutramina y orlistat en estudios clínicos, experimentando una pérdida de peso mayor que con placebo, pero sólo mientras tomaban los medicamentos. Estudios recientes han demostrado la eficacia de estos medicamentos a uno y dos años posterior al tratamiento, sobre todo relacionado con los cambios en los estilos de vida y alimentación, con la consiguiente disminución de riesgos para la salud con el uso de estos medicamentos la cantidad de peso perdida mayor que con placebo es importante en promedio 3 a 5 kgs para sibutramina y de 3 a 4 kgs para orlistat en estudios de seis meses de duración o más. La baja ponderal de 5 - 10% puede mejorar el control de las morbilidades relacionadas con la obesidad. En congruencia con este pensamiento, se ha observado mejoria correspondiente en estas según los estudios clínicos. Existen efectos secundarios aunque ninguno tan grave como la hipertensión pulmonar y la cardiopatía valvular, que coexistieron con el uso de la fenfluramina y la dexfenfluramina. Los pacientes deben ser seleccionados cuidadosamente para farmacoterapia y se les debe instruir de manera completa sobre estos medicamentos. Deben comprender que los cambios en el estilo de vida en la dieta, ejercicio y modificación conductual son críticos para los buenos resultados, y que la mejoria de salud a largo plazo es el objetivo más importante del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA.

1) Zelitch S. et.al., Long-term pharmacotherapy in the Management of Obesity. JAMA, 18 1996; 276 (23):1907-1915.

2) Lyznicki JM., Obesity: assessment and managenent in primary care. Am Fam Physician,2001;63(11):2185-96.

3) Poston WS. Successful management of he obese patient.- AM fam Physician, 2000; 61(12): 3615-22.

4) Du Pan RC M., Ten questions on the treatment of obesity. Rev Med. Suisse Romande. 2001; 121(1): 57-63

5)Lew EA., Garfinkel L. Variations in mortality by wight among 750 men and woman. J. Chronic Dis. 1979; 32:563-576.

6) Lara j. Ávila H. Concepto definición y diagnóstico en Lisardo Vargas Ancona. Obesidad en México.1ª Ed. Fundación Mexicana para la salud. Universidad autónoma de Yucatán 1999: 23-25.

7) Allison DB: Does susteined weight loss lead to decresiend morbidity and mortality.Int. j. obes relat. Metab. Disord. 1999;23 (5): 521-22.

8) Bray GA. Obesity. Part 1 - pathogenesis. Cuest J Med 1998: 429-431

9) López A. Brito G. Bastarrachea R. Et-al. Concepto definición y diagnóstico de la obesidad y Tratamiento farmacológico. en Castro M, López Barcena J. Temas de medicina interna. México Ed McGraw - Hill interamericana, 2000: 1-3 y 155-177

10) Fanghänel SG, Padilla R, et al. Prevalence of coronary artery disease risk factors in workers at the General Hospital of México of the ministry of health. Endocrine practic; 3 (5) 1997. 313-19

11) Instituto NNZZ, fideicomiso para la liquidación al subsidio a la tortilla, sistema nacional para el desarrollo integral de la familia.

Encuesta urbana de alimentación en la ciudad de México.

12) Kuczmarski RJ. Prevalence and causes of obesity in the USA, UK and France. Int J obes 1992: 16: 565 - 572)

13) Rink TJ. In search of a satiety factor. Nature 1994;372:406-407.

14) Yamada K., Polymorphism in the 5´-leader cistron of the beta2-adrenergic receptor gene asociated with obesity and type 2 diabetes, J Clin Endocrinol Metab; 1999; 84(5): 1754-1757

15) Hinney A., Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshifh mutation associated with dominantly inherited obesity in humans., J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84(4): 1483-1486

16) Pool R., Fat: Fighting the obesity Epidemic,NEJM. 2001;344(12) 940-941

17) Pi-Sunyer FX., Therapeutic controversy: obesity- a modern-day epidemic. J Clin Endocrinol metab.1999; 84(1): 3-12

18)Heinonen P.et-al. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. J Clin Endocrinol Metab.1999; 84(7): 2429-2433

19)Stowoart PM., Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-cortisol Conversion in subjects with central adiposity., J Clin Endocrinol Metab.1999;84(3):1022-1027

21) Rosenbaum M. Obesity. NEJM . 2001; 337(6): 396-407
Fanghänel G. Etiología y fisiopátogenia de la obesidad. En Lisardo Vargas Ancona. Obesidad en México.1ª Ed. Fundación Mexicana para la salud. Universidad autónoma de Yucatán 1999: 45-62

22).Stern MP,Kuczmarski et-al. Obesidad. En Tierney. et al. Diagnostico y tratamiento clínico, ED Manual moderno, México; 2001. 1209-1119.

23.Stunkard A.. Diet. Exercise and behavior therapy: a cautionary tale. Obes. 1996; 20 (suppl 1) 22-26.

24) Berke Em- Medical management of obesity-Am fam Phisician-2000 ; 62(2):419-26.

25)Weinstock R, Huiling D. Wadden Et al. Effect of inermittent exercise on use of home.Arch Inter. Med, 1998;158: `2477-2483.

26) Leermakers EA., Exercise management of obesity., Med Clin North Am. 2000; 84(2): 419-40

27)Weinstck S, Huiliang D, Wadden A. Diet and exercise in the treatment of obesity.Arch Intern Med. 1998;158: 2477-2483.

28) Rollninick S. Behavior Change in practice: Targeting individuials. Inst J. of Obesity 1996;4: 293-294.

29) Wadden Ta y cols. Obesity, in Blellanckj. As y cols. Eds intern Handbook of Behavior modificaction and therapy, vol 2; New york. Pres, 1992: pp449

30) Martin Du Pan Ten question on the treatment of obesity from dieting to surgery.Rev Med Suisse Romande. 2001; 121 (1): 57 - 63

31) Leermakers EA, Exercise management of obesity-Med Clin North Am-2000; 84(2):419-40

32)Hickner RC, Suppression of whole body and regional lipolysis by insulin: effects of obesity and exercise.- J Clin Endocrinol Metab- 1999 ; 84(11): 3886-95

33) Poston WS Successful management of the obese patient. Am Fam Physician.2000; 61(12):3615-22

34)Wangesness M . et al . Pharmacological treatment of obesity. Past, present, and future. Miin Med 2000; 83 (11): 21-26

35) Bray Ga. Prevention and management of obesity: pharmacology. Proc Nutr Soc 2000; 59 (3): p 413). Nature 2000; 404 (6778): 672-677

36) Huiliang D. Estrategies for Treatment of obesity. Nature 2000: 404 (78): 672-677

37) Berke EM.et al. Am fam physician 2000; 62 (2): 419-26

38) Bray Ga. A concise review on the therapeutics of obesity. Nutrition 2000; 16 (10): 953- 960

39) Scheen AJ . pharmacological treatment of obesity: present status. Int j Obes Reit metab disord, 1999; 23 Suppl 1:47-53

40) Weiss. How to help your patients lose weight. Current therapy for obesity. Clave Clin J Med 2000; 67 (10) : 739, 743-6, 749-54

41)Wadden TH. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Am intern med 1993;119(part. 2):649-657

42) Blundell JE, Latham C. Central mechanisms of anoretic drugs. Am intern med. 1978; 45(5): 83-109

43) Blundell Je, Hill AJ, Rogers PJ, Hill AJ. Effects of anoretic drugs on food intake, selection and preferences and hunger motivation and subjetive experiences. Brain Res bull 1985;15: 371-376

44)James. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss a randomised trial. STORM Study Group Trial obesity reduction and maintenance. Lancet 2000 Dec 23-30: 356 (9248): 2119-25

45) Davidoff R., Mc Tiernan A., constantine G., echocardiographic Examintation of Women Previously Treated With Fenfluramine. arch inter med 2001;161: 1429-1436

46) (McMahon F., Fujioka K., singh b., Efficacy and Safety of Sibutramine in Obese Whte and African American Patients With Hypertension. arch inter med. 2000;160:2185-2191

47) Wadden T., Berkowitz R. Sarwer D. et-al. Arch intern med. 2001;161(2):218-227

48) Apfelbaum. Long-term maintenance of weight loss ofter a very-low-calotie diet: a randomizad blinded rial of the efficacy and tolerability

of sibutramine. Am J Med 1999; 106 (2) : 179-84

49)Heymsfields. Segal k. Hauptman j. et-al. Arch inter med 2000;160 (9):1321-1326

50) Wadden TH., Treatment of obesity by moderate and Severe caloric restrictión. Am Intern Med 1993: 119 (part 2): 649-657

51)Davidson MH., Hauptnan J., et al., Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years, With orlistat. JAMA 281: 235-1999

52) Surg A., Open versus laparoscopic adjustable silicone gastric banding: aprospective randomized trial for treatment of morbid obesity. 1999; 230(6): 800-805

53)Louis F., Comparison of the costs associated with medical and surgical Treatment of obesity, Surgery 1995;118:599-607